

THÈSE

PRÉSENTÉE

DEVANT L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD, LYON 1

POUR OBTENIR

LE DIPLOME DE DOCTEUR DE SPÉCIALITÉ (3^e CYCLE)
DE CHIMIE (BIOCHIMIE)

PAR

Marcelle HAUTEVILLE

Licenciée ès-Sciences
Maître en Biochimie

MISE EN EVIDENCE ET SYNTHÈSE D'UN NOUVEAU TYPE DE COMPOSES NATURELS : LES DIHYDROXY-2, 5 FLAVANONES

Soutenue le 18 Novembre 1972 devant la Commission d'Examen :

M. J.	CHOPIN		Président
M. G.	MICHEL		} Examineurs
M. P.	LEBRETON		
M ^{lle} M.	CHADENSON		

LYON
1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552607_0029

THÈSE

PRÉSENTÉE

DEVANT L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD, LYON 1

POUR OBTENIR

LE DIPLOME DE DOCTEUR DE SPÉCIALITÉ (3^e CYCLE)
DE CHIMIE (BIOCHIMIE)

PAR

Marcelle HAUTEVILLE

Licenciée ès-Sciences
Maître en Biochimie

MISE EN EVIDENCE ET SYNTHÈSE D'UN NOUVEAU TYPE DE COMPOSÉS NATURELS : LES DIHYDROXY-2, 5 FLAVANONES

Soutenue le 18 Novembre 1972 devant la Commission d'Examen :

M. J.	CHOPIN	<i>Président</i>
M. G.	MICHEL	} <i>Examineurs</i>
M. P.	LEBRETON	
M ^{elle} M.	CHADENSON	

LYON
1972



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON

Président : M. le Professeur J. BOIDIN

1er Vice-Président : M. R. TOURAINÉ, Maître de Conférences agrégé

2ème Vice-Président : M. P. PONCET, Maître-Assistant

3ème Vice-Président : M. D. SETTELEN, Etudiant

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

UNITES

DIRECTEURS

U. E. R. médicale Grange-Blanche	M. le Professeur D. GERMAIN
U. E. R. médicale Alexis-Carrel	M. le Professeur C. GIROD
U. E. R. médicale LYON-Nord	M. le Professeur A. BERTOYE
U. E. R. médicale LYON-Sud-Ouest	M. le Professeur L. TOLOT
U. E. R. des Sciences pharmaceutiques	M. M. CARRAZ, Maître de Conférences agrégé
U. E. R. des Techniques de Réadaptation	M. le Professeur P. MOUNIER-KUHN
U. E. R. de Biologie humaine	M. J. C. CZYBA, Maître de Conférences agrégé
U. E. R. d'Education Physique et Sportive	M. A. MILLON, Professeur E. P. S.
U. E. R. des Sciences Odontologiques	M. R. VINCENT
U. E. R. de Mathématiques	M. le Doyen J. BRACONNIER
U. E. R. de Physique	M. le Professeur M. DUFAY
U. E. R. de Chimie et Biochimie	M. le Professeur D. GAUTHERON
U. E. R. des Sciences de la Nature	M. le Professeur L. DAVID
U. E. R. de Biodynamique et Psychopédagogie	M. le Professeur R. FONTANGES
U. E. R. de Physique nucléaire	M. le Professeur A. SARAZIN
U. E. R. de Mécanique	M. le Professeur J. MATHIEU
Observatoire	M. le Professeur J. H. BIGAY
Institut Universitaire de Technologie 1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire de Technologie 2	M. J. GALLET

Secrétaire Général : M. P. IZAUTE

A Monsieur J. CHOPIN

PROFESSEUR de CHIMIE BIOLOGIQUE
à L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON I)

Hommage de profonde et respectueuse gratitude

A mes Parents

A ma Famille

A Béatrice

AVANT - PROPOS

Ce travail expose les recherches effectuées dans le Laboratoire de Chimie biologique de l'Université Claude Bernard (LYON I), dirigé par Monsieur le Professeur CHOPIN. Nous lui exprimons notre entière reconnaissance pour l'intérêt constant porté à notre recherche ; ses conseils et ses encouragements nous furent précieux.

A Mademoiselle M. CHADENSON, Maître-Assistant, nous voulons dire notre profonde gratitude. Grâce à son enthousiasme, sa sollicitude constante et sa grande connaissance du sujet, elle a su très rapidement nous intéresser à notre travail. Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Nous tenons tout particulièrement à remercier Monsieur le Professeur LEBRETON, non seulement d'avoir bien voulu faire partie de notre jury, mais d'avoir participé à notre étude. En effet, sa connaissance des produits naturels végétaux nous a été précieuse, et ce travail est un exemple de plus de l'intérêt qu'il peut y avoir à associer des thèmes de recherches complémentaires.

Au Docteur WOLLENWEBER, de l'Institut de Botanique de l'Ecole Technique Supérieure de DARMSTADT, qui a extrait le produit naturel sur lequel est basé ce travail, nous tenons à exprimer notre reconnaissance et notre espoir de voir se continuer une si fructueuse collaboration.

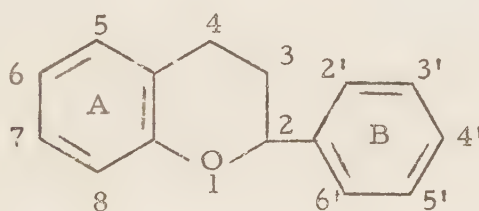
Après nous avoir enseigné la Biochimie, Monsieur le Professeur MICHEL a bien voulu faire partie de notre jury, nous l'en remercions vivement.

Pour l'amitié ou l'aide apportée au cours de ce travail, nous remercions enfin tous nos Collègues du Laboratoire.

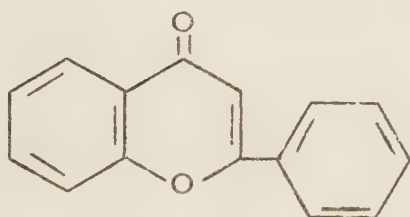
INTRODUCTION

Les composés flavoniques, largement répandus dans le règne végétal, se trouvent répartis dans les divers organes des plantes : feuilles, fleurs, tiges, bois et plus rarement dans les graines et racines. Selon le mode d'extraction employé nous les isolons soit sous forme libre (ou aglycone) liposoluble, soit sous forme de dérivés glycosylés plus hydrosolubles.

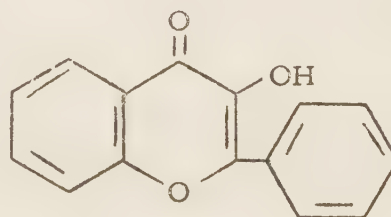
Ces substances se rattachent toutes à un squelette de base à 15 atomes de carbone. L'enchaînement $C_6-C_3-C_6$ qui les caractérise est, pour le groupe qui nous intéresse, celui du phényl-2 chromanne :



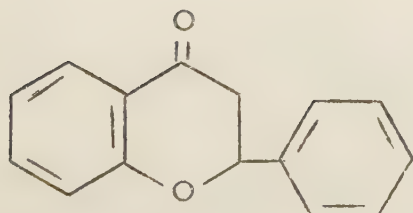
Nous y rencontrons toute une série de composés étroitement liés qui diffèrent par le degré d'oxydation du noyau pyronique :



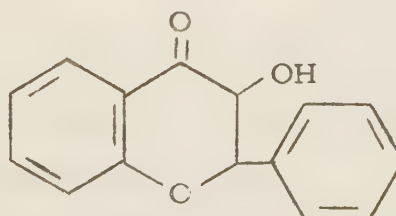
Flavone



Flavonol

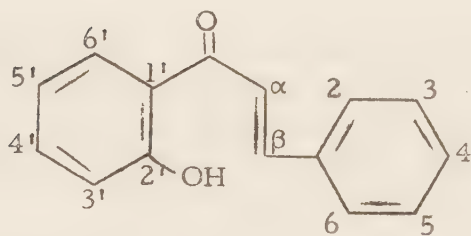


Flavanone

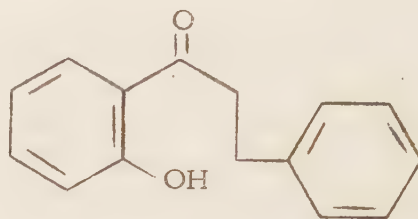


Flavanonol

Il faut y rattacher d'autres substances de même enchaînement, mais résultant de l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné, ce sont les chalcones (isomères des flavanones) et les dihydrochalcones :

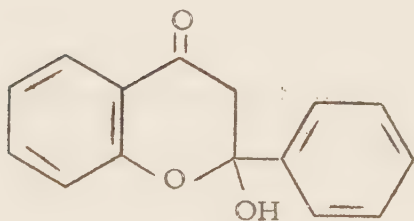


Chalcone

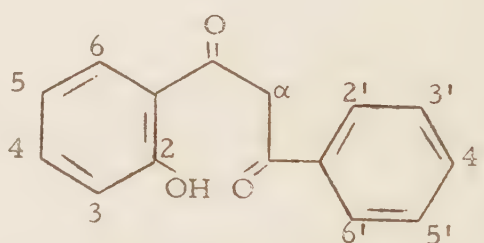


Dihydrochalcone

WOLLENWEBER et coll. (1) ont isolé, à partir d'extraits acétoniques des cires excrétées par les bourgeons de Populus nigra, un flavonoïde (appelé P_4) dont un échantillon nous a été transmis pour une étude structurale. Les différents résultats obtenus en spectrométries ultraviolette, infra rouge, de masse mais surtout de résonance magnétique nucléaire nous ont permis de lui attribuer une structure d'hydroxy-2 flavanone, encore jamais mise en évidence, bien que son isomère de structure o-hydroxydibenzoylméthane appartienne à une série de composés de synthèse souvent décrits.



Hydroxy-2 flavanone



o-hydroxydibenzoylméthane

Il faut noter que, jusqu'à présent, seul WILLIAMS (2) a isolé des feuilles de Malus un composé de ce type qu'il a défini comme étant le glucosyloxy-4 dihydroxy-2, 6 dibenzoylméthane :

- d'une part, par son comportement en lumière ultraviolette identique à celui de l'hydroxy-2 diméthoxy-4, 6 dibenzoylméthane synthétique (3),
- d'autre part, par sa déshydratation acide en glucosyloxy-7 hydroxy-5 flavone et sa coupure alcaline par la potasse alcoolique 1 % à température ambiante.

De plus, l'hydrolyse enzymatique par la β -glucosidase lui a permis de mettre en évidence, par son spectre ultra violet, la forme o-hydroxydibenzoylméthane de l'aglycone qu'il n'a cependant pas pu isoler.

Le composé P_4 (dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone) est donc la première hydroxy-2 flavanone isolée sous forme d'aglycone et son étude constitue la première mise en évidence d'une forme cyclique d'un o-hydroxydibenzoylméthane. En effet, la structure hydroxy-2 flavanone avait toujours été pressenti

comme intermédiaire lors de la transposition de BAKER-VENKATARAMAN (4), mais toutes les expériences effectuées n'avaient jamais permis de prouver son existence.

BAKER (4) le premier, montra que le carbonate de potassium anhydre dans le benzène ou le toluène à chaud, provoque la transformation des o-aroxyacétoarones (I) en o-hydroxydiaroyleméthanes correspondants (V), par une condensation de Claisen intramoléculaire, avec la formation intermédiaire possible d'une hydroxy-2 flavanone.

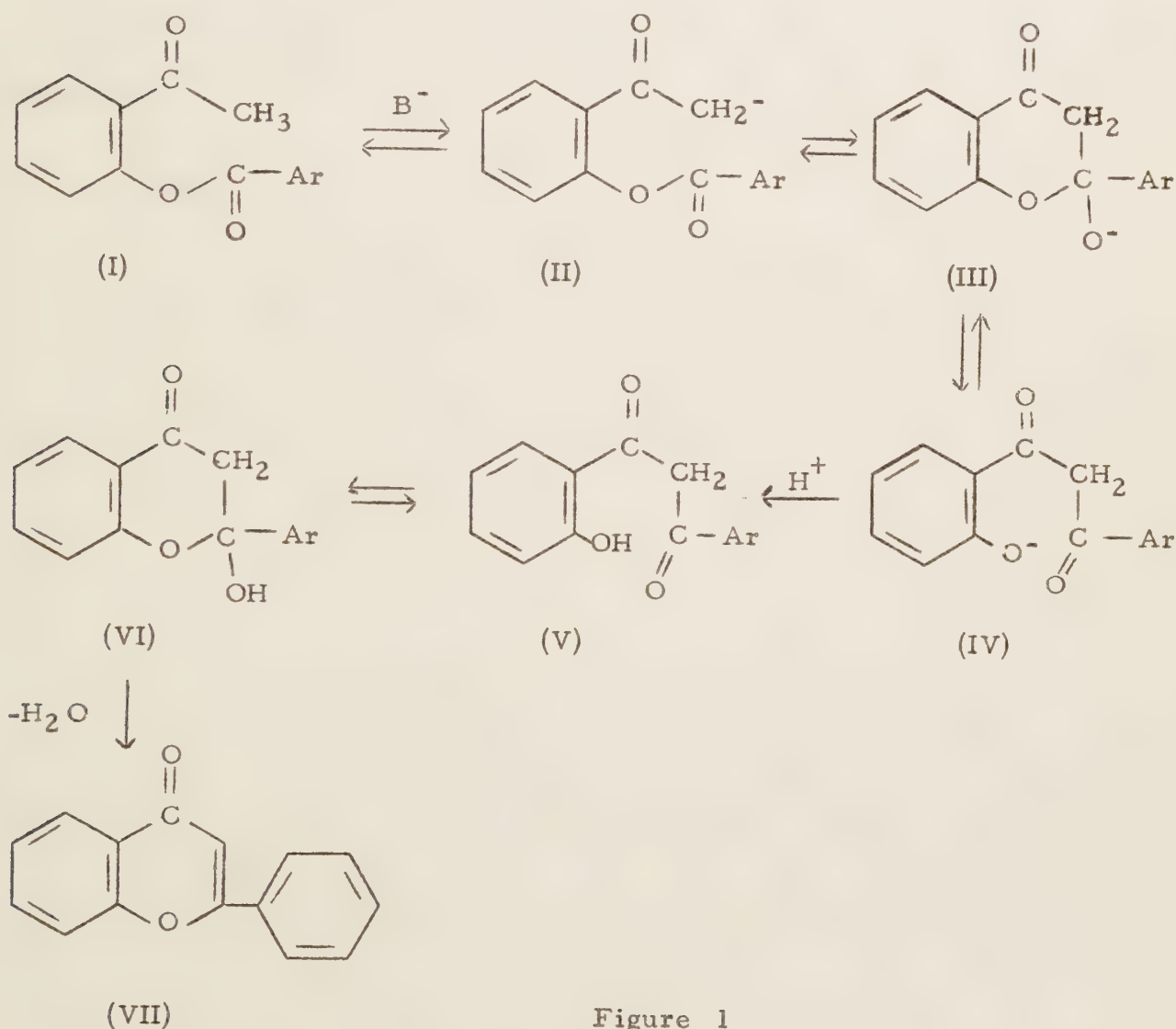


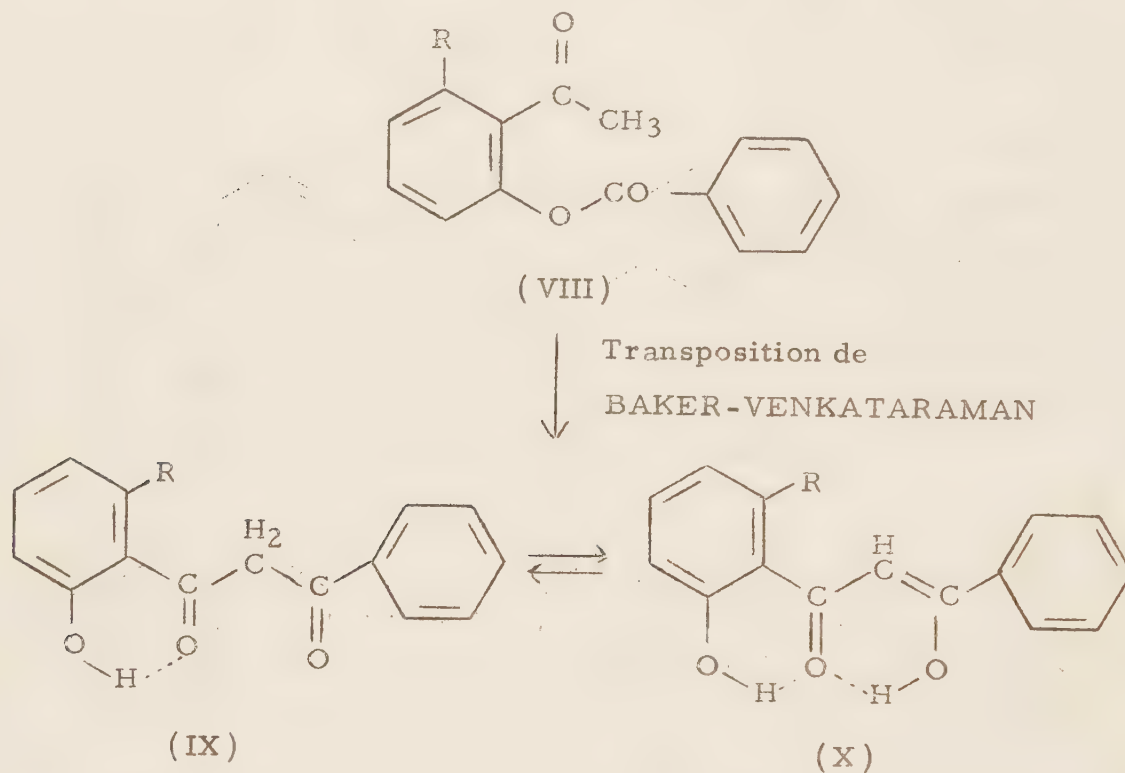
Figure 1

Selon DOYLE et coll. (5) :

- La base B^- enlève un proton du groupement méthyle qui, étant adjacent à un groupement carbonyle, possède un proton ionisable.
- L'atome de carbone du groupement carbonyle de l'ester, qui est électrophile par résonance, tend à accepter la paire d'électrons du carbanion (II).

Il devrait alors y avoir formation du composé III, mais le produit de la transposition n'a été isolé jusqu'alors que sous la forme IV qui, par cyclodéshydratation acide, conduit à la flavone correspondante. Cette voie de synthèse des flavones, donnant d'assez bons rendements, est très utilisée.

La transposition de BAKER-VENKATARAMAN a jusqu'ici été réalisée essentiellement sur des acétophénone du type VIII ($R = H$ ou OCH_3) possédant un seul groupement aroyloxy en ortho du groupement acétyle, d'autres substituants pouvant exister sur les noyaux A et B.



Dans le produit de transposition IX existe une liaison hydrogène entre le groupement carbonyle et le groupement hydroxyle en ortho qui, selon nous, s'oppose à l'hémicétalisation du deuxième groupement carbonyle. Nous pensons que la forme cyclique hydroxy-2 flavanone (VI) ne peut donc pas exister pour ce type de composé. Effectivement, dans leur étude sur la tautomérie céto-énolique de composés de type VIII ne possédant pas de groupement hydroxyle en position 6 ($R = H$ ou OCH_3 ou $OCH_2C_6H_5$), tous les autres substituants étant des groupements benzyloxy ou méthoxy, WAGNER et coll. (6) n'ont pas pu mettre en évidence une forme hydroxy-2 flavanone.

Par contre, nous avons supposé que dans le cas des dihydroxy-2,6 diaroylméthane (VIII) ($R = OH$) l'hémicétalisation entre les groupements hydroxyle et carbonyle non liés devait conduire à la structure hydroxy-2 flavanone (VI). Le produit F_4 correspond en effet à ce dernier type de composés.

Afin de vérifier la validité de notre hypothèse nous avons réalisé la synthèse du composé F_4 et d'autres dihydroxy-2,5 flavanones en employant une méthode modifiée pour la transposition de BAKER-VENKATARAMAN.

Notre travail exposé ici comprend trois parties :

- dans le premier chapitre nous démontrons la structure hydroxy-2 flavanone du composé naturel P_4 ,

- dans le deuxième chapitre nous décrivons les différentes étapes de la synthèse du composé P_4 ,

- dans le troisième chapitre, nous exposons la mise au point d'une technique de transposition de BAKER-VENKATARAMAN qui nous a permis d'accéder à d'autres dihydroxy-2,5 flavanones. La synthèse de ces composés est suivie d'une étude comparée de leurs caractéristiques physiques et chimiques.

CHAPITRE I

DETERMINATION DE STRUCTURE DU COMPOSE P₄

I - 1 - INTRODUCTION -

Les bourgeons de peupliers sont recouverts d'une substance cireuse plus ou moins visqueuse qui joue un rôle protecteur ; l'étude de ces cires excrétées constitue un intéressant problème de biochimie.

Parmi les constituants des cires des bourgeons de Populus nigra un certain nombre de flavonoïdes ont été isolés et identifiés (1) (7) (8) (9) (10) . La composition chimique de ces cires, tant du fait du matériel choisi (produits d'excrétion) que du mode d'extraction par solvants apolaires, se limite à des types de flavonoïdes liposolubles, soit de structure simple, peu ou pas hydroxylés, soit alcoylés (par des groupements méthoxyles par exemple) et surtout rarement glycosylés. Au contraire, le mode d'extraction plus habituellement utilisé par les phytochimistes à partir d'organes vivants de la plante (feuilles, fleurs ...) et à l'aide de solvants polaires, permet la mise en évidence de structures plus hydroxylées et glycosylées, solubles dans le liquide vacuolaire.

Une macération acétonique de bourgeons de Populus nigra permettant de solubiliser les composants flavoniques, suivie d'une séparation par passage sur colonne de polyamide en utilisant des gradients d'élution benzène-méthyléthylcétone puis méthyléthylcétone-méthanol ont conduit WOLLENWEBER et coll. (1) (11) à isoler 19 aglycones (P₁ , P₂ , ... , P₁₉) de structures flavone, flavonol ou flavanone. Tous ceux qui ont été identifiés sont de type phloroglucique, méthylés quelquefois en position 7, des substituants hydroxyles et (ou) méthoxyles existant pour certains en position 4' ou 3' et 4' . A l'aide du spectre de masse (M⁺ = 286) et du spectre ultra violet rappelant celui d'une dihydrochalcone, WOLLENWEBER avait, pour le composé P₄, émis l'hypothèse de l'hydroxy-2' diméthoxy-4', 6' dihydrochalcone. Cette hypothèse semblait vraisemblable puisque dans les bourgeons d'une autre espèce de peuplier (Populus balsamifera) GORIS et CANAL (12) avaient isolé et identifié une dihydrochalcone (dihydroxy-2', 6' méthoxy-4' dihydrochalcone), bien que ce type de composés soit assez peu répandu dans le règne végétal.

Nous avons, pour notre part, synthétisé antérieurement un certain nombre de dihydrochalcones ; c'est la raison pour laquelle WOLLENWEBER nous a transmis un échantillon du composé P₄ dans le but de vérifier par comparaison avec nos témoins l'exactitude de son hypothèse.

I - 2 - DETERMINATION DE STRUCTURE DU COMPOSE P₄ -

Le composé P₄ très soluble dans le méthanol, l'éthanol ou l'acétone, peu soluble dans le chloroforme, a été cristallisé dans le benzène et se présente sous forme d'aiguilles incolores fondant à 170-172°C.

Il est optiquement inactif, mais une racémisation ayant pu se produire lors de son isolement, l'existence d'un centre d'asymétrie dans la molécule ne devait pas être écartée.

Il est homogène en chromatographie sur couche mince de cellulose G dans le solvant acide acétique 20 % ($R_f = 0,65$) ainsi qu'en chromatographie sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle (9:1) ($R_f = 0,64$). Dans ce dernier cas il est aisément repérable par sa fluorescence blanche en lumière ultraviolette (350 nm), et dans les deux cas par sa coloration rouge-orangée intense, immédiate en présence de benzidine bis-diazotée. Cette fluorescence en lumière ultraviolette semblait due à un flavonoïde particulier : en effet, bien que les flavones telles que l'hydroxy-5 flavone, la chrysine (dihydroxy-5, 7 flavone), la tectochrysine (hydroxy-5 méthoxy-7 flavone), l'hydroxy-5 diméthoxy-4', 7 flavone présentent dans le deuxième système chromatographique des taches de R_f voisins de celui du P₄, elles sont noires en lumière ultraviolette et donnent une réaction lente, plus faible à la benzidine bis-diazotée après vaporisation de carbonate de sodium 10 %. La galangine (dihydroxy-5, 7 flavonol) ou la méthyl-3 galangine réagissent lentement avec ce même révélateur pour donner une coloration orangée ; de même, la dihydrowogonine (dihydroxy-5, 7 méthoxy-8 flavanone), apparaissant en noir en lumière ultraviolette, se colore faiblement à la benzidine bis-diazotée.

I-2-1- Caractérisation par méthodes chimiques -

Parmi les tests qualitatifs donnant des colorations caractéristiques pour les composés flavoniques et pouvant ainsi aider à leur classification, nous avons réalisé des essais avec :

- le magnésium et l'acide chlorhydrique (13),
- le zinc et l'acide chlorhydrique (14),
- le borohydrure de potassium et le chlorure d'aluminium (15).

La réduction des composés flavoniques en solution éthanolique par le magnésium et l'acide chlorhydrique donne une coloration allant du jaune au rouge-violet selon la nature des substituants du noyau B ; la coloration orangée faible obtenue avec le composé P₄, suffisante pour être caractéristique, est la même que celle apparue avec la dihydrowogonine (dihydroxy-5, 7 méthoxy-8 flavanone).

Si nous remplaçons le magnésium par le zinc, ce test permet de mettre en évidence les flavanonols : aucune coloration n'est apparue avec le composé P₄.

Par le test au borohydrure de potassium et au chlorure d'aluminium les flavanones (16) et les chalcones (17) donnent une coloration magenta. Après

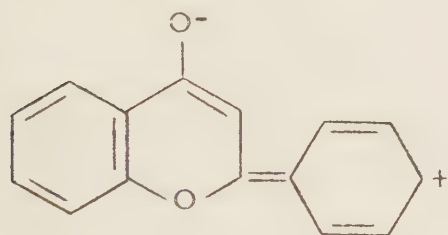
localisation du composé P_4 sur un chromatogramme, puis pulvérisations de borohydrure de potassium en solution dans l'alcool isopropylique et de chlorure d'aluminium 10 % dans l'éthanol suivies d'un chauffage à 120 °C, nous avons obtenu une légère coloration jaune peu caractéristique.

L'application de la technique de microfusion alcaline décrite par MAURICE et MENTZER (18) a permis de caractériser, par chromatographie sur couche mince, la phloroglucine comme produit de dégradation. Le noyau A de ce flavonoïde pourrait donc être de type phloroglucique. Cependant il faut noter, d'une part que lors de la microfusion alcaline de la dihydroxy-5, 7 méthoxy-8 flavanone ($3B_2$) CHOPIN et coll. (19) ont obtenu de la phloroglucine à la place de l'irétol théoriquement attendu, et d'autre part que le traitement appliqué risque de provoquer la déméthylation de groupements méthoxyles (20 a).

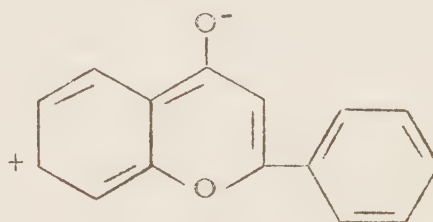
I-2-2- Etude des spectres ultraviolets -

Les flavones et flavonols présentent généralement deux bandes d'absorption (20 b) :

- la bande I située entre 320 et 380 nm attribuable à la forme cinnamoyle (a) ,
- la bande II située entre 240 et 270 nm attribuable à la forme benzoyle (b) .



(a)



(b)

Dans le cas des flavanones, flavanonols ou dihydrochalcones où le noyau B n'est pas conjugué avec le groupement carbonyle, le spectre ne présente qu'un seul maximum entre 270-290 nm (bande II) avec une inflexion entre 310 - 330 nm.

Le spectre ultraviolet du composé P_4 , montrant un maximum à 287 nm et une inflexion à 330 nm, pouvait donc nous permettre d'envisager la possibilité d'un flavonoïde ayant le noyau benzopyronique partiellement réduit. Toutefois, certaines flavones telles que la chrysine (dihydroxy-5, 7 flavone), la tecto-chrysine (hydroxy-5 méthoxy-7 flavone) ou la wogonine (dihydroxy-5, 7 méthoxy-8 flavone) ont un spectre ultra violet qui rappelle celui des flavanones.

Par l'addition de certains réactifs tels que le chlorure d'aluminium ou l'acétate de sodium, pouvant provoquer des modifications du spectre ultraviolet, il est possible également d'avoir une idée du type de flavonoïde en cause et de déterminer la position de substituants dans la molécule. Ainsi le chlorure d'aluminium, chélatant les groupements hydroxyles en position 5 et 3 avec le groupement carbonyle en position 4, provoque le dédoublement de chacun

des pics I et II des flavones et flavonols en deux pics ou inflexions avec un effet bathochrome (21) (22) (23). Ce dédoublement n'existe pas dans le cas des flavanones ou dihydrochalcones où seul se produit un déplacement bathochrome qui est de l'ordre de 25 nm pour la bande II des hydroxy-5 flavanones (24) (25). Dans le cas du composé P₄ (Figure 2) nous observons un déplacement bathochrome de 21 nm pour la bande II ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 308 nm), et de 45 nm pour la bande I ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 375 nm), sans dédoublement; nous devons donc être en présence d'un flavonoïde possédant l'hétérocycle partiellement réduit.

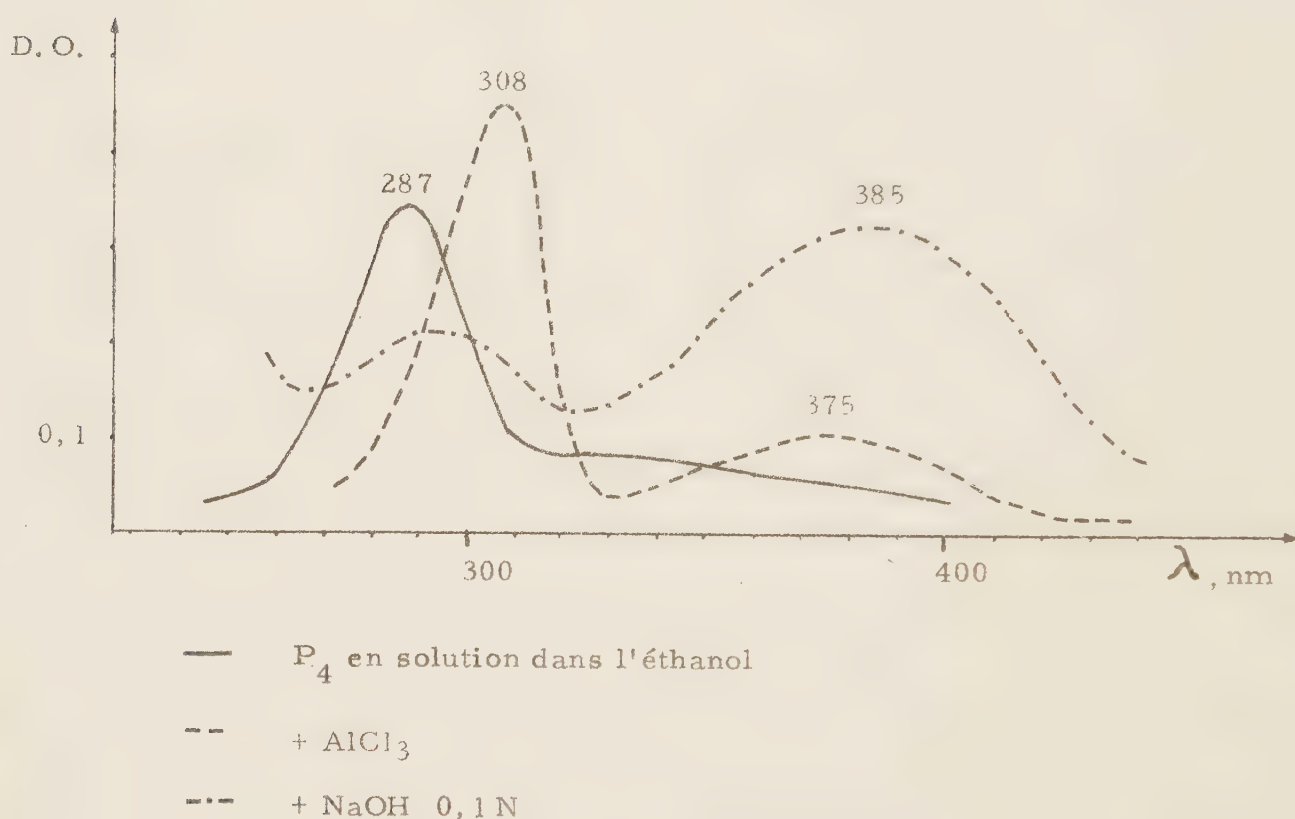


Figure 2

L'acétate de sodium permet de déceler l'hydroxyle en 7 libre qu'il ionise, provoquant ainsi un déplacement bathochrome de la bande II : aucun déplacement n'est noté pour le composé P₄.

L'ensemble de ces observations nous a permis de supposer :

- d'une part, qu'il existe un groupement hydroxyle libre pouvant donner une liaison hydrogène avec le groupement carbonyle, ceci étant confirmé par le spectre infrarouge qui présente une bande carbonyle à 1640 cm⁻¹ caractéristique d'un tel système,

- d'autre part, que sur le noyau A le groupement hydroxyle en para du groupement carbonyle est substitué.

De plus, en présence de soude nous observons un déplacement bathochrome très important du spectre ultra violet ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 295 $\Delta=8$; 385 $\Delta=55$ nm), qui rappelle celui observé lors de l'ouverture des flavanones en chalcones en présence de réactifs fortement alcalins (20 c) (25).

I-2-3- Données apportées par le spectre de masse et approche de la structure par une analyse de l'ensemble des résultats précédents -

En spectrométrie de masse, le pic moléculaire ($M^+ = 286$), en accord avec la microanalyse ($C_{16}H_{14}O_5$), représente le pic de base du spectre ; cette abondance de l'ion moléculaire doit être le reflet de la stabilité de la molécule.

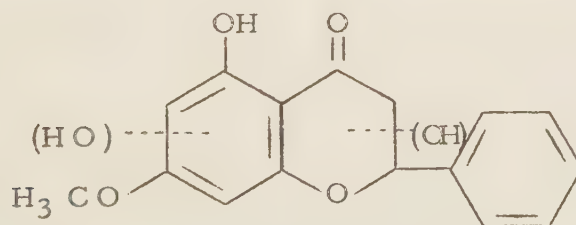
Une structure de type flavanone possédant deux groupements hydroxyles et un groupement méthoxyle permet de rendre compte de l'ensemble des résultats précédents.

Le pic de fragmentation $\frac{m}{e} = 77$ (91 %), commun entre autres aux flavanones, flavanonols et dihydrochalcones ayant un phényle latéral simple (26), nous a permis de supposer que le noyau B de ce flavonoïde n'était pas substitué, ceci étant confirmé par l'existence du pic $\frac{m}{e} = 209$ ($M-77$) (8 %).

Nous pouvons donc déjà situer le groupement méthoxyle sur le noyau A en position para du groupement carbonyle puisqu'aucun déplacement du spectre ultra violet n'est observé en présence d'acétate de sodium et que la substitution de cette position est confirmée par l'obtention de phloroglucinol en microfusion alcaline.

De plus, d'après le spectre infra rouge et le déplacement du spectre ultra violet par le chlorure d'aluminium, l'un des hydroxyles est lié au carbonyle donc vraisemblablement en position 5.

La structure suivante était envisageable pour le composé P_4 :



La position du deuxième groupement hydroxyle restait à définir ; il ne peut pas être en position 8, cette structure correspondant à la dihydroxy-5,8 méthoxy-7 flavanone dont nous possédons un échantillon de référence (F = 230-231°C) (27).

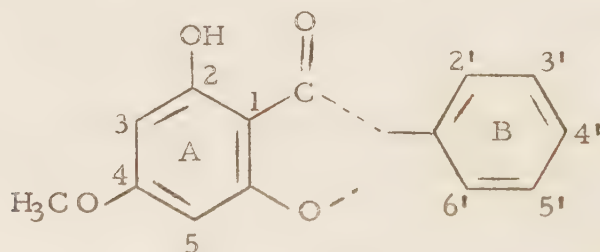
Les pics de fragmentation $\frac{m}{e} = 167$ (3 %) et $\frac{m}{e} = 153$ (5 %), caractéristiques d'un groupement trihydroxybenzoyl O méthylé, peuvent provenir du noyau A. Le pic de fragmentation $\frac{m}{e} = 105$ (72 %), reconnu par AUDIER (26) dans le spectre des flavones et flavonols à phényle latéral simple comme étant l'ion $C_6H_5C \equiv O^+$, n'existe pas dans le spectre des flavanones, flavanonols ou dihydrochalcones ; son importance dans le spectre du composé P₄ nous a fait douter de la structure flavanone proposée. Enfin, nous ne pouvions pas interpréter le pic de fragmentation $\frac{m}{e} = 269$ (M-17) (30 %).

Nous avons alors employé la technique de résonance magnétique nucléaire très utilisée pour la détermination du nombre de protons et de leur disposition dans une molécule.

I-2-4- Spectre de résonance magnétique nucléaire du dérivé triméthylsilylé (*) -

Le dérivé triméthylsilylé, plus soluble dans le tétrachlorure de carbone que le produit brut, a été préparé selon la technique rapportée par MABRY (28 a).

L'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire de nombreux dérivés triméthylsilylés de flavonoïdes nous a permis de définir aisément les signaux provenant des noyaux A et B (28) . A savoir :



- un singulet (3 protons) à 3,75 ppm correspondant au méthoxyle aromatique ,

- un singulet (2 protons) à 6,00 ppm correspondant à H-3 et H-5 équivalents ,

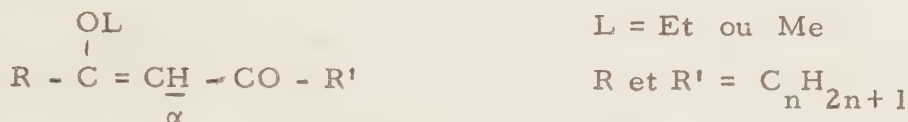
- deux massifs : l'un de 3 protons centré à 7,42 ppm correspondant à H-3', 4', 5' ,

l'autre de 2 protons centré à 7,92 ppm correspondant à H-2', 6'.

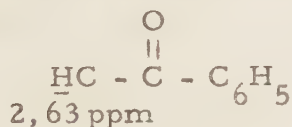
(*) Tous les déplacements chimiques seront exprimés en δ par référence au tétraméthylsilane.

Seul le singulet à 6,41 ppm (1 proton) ne pouvait pas être attribué à une structure flavanone ou à une structure flavanonol, celles-ci donnant des multiplets provenant du couplage des protons H-2 et H-3.

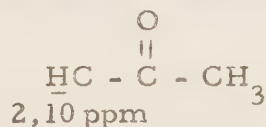
Par son déplacement chimique, ce signal pouvait correspondre à un proton éthylénique situé en α d'un groupement carbonyle. En effet, ROUET (29) dans son étude des spectres de résonance magnétique nucléaire des éthers d'énols du type suivant :



a montré que le proton α a un déplacement chimique variant de 5,34 à 5,88 ppm selon les substituants. Le remplacement des restes R et R' par des groupements phényles va provoquer un déblindage du proton α du fait de leur résonance avec le groupement carbonyle ; le signal correspondant à ce proton sera alors déplacé vers les champs plus faibles. Ce déplacement est déjà de l'ordre de 0,5 ppm si nous passons d'un composé de type a à un composé de type b (30).



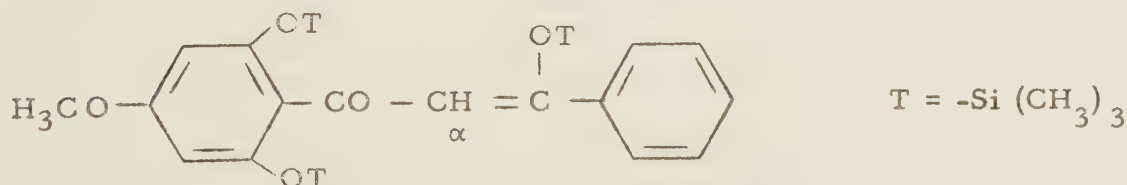
(b)



(a)

D'autre part, pour les o-hydroxydibenzoylméthanés sous forme énolique décrits par WAGNER et coll. (6), le proton α a un déplacement chimique d'environ 7,70 ppm. Dans le cas de notre dérivé triméthylsilylé, s'il existe un groupement hydroxyle énolique il est éthérifié par un groupement triméthylsilyle et celui-ci provoque un blindage du proton α qui, de ce fait, résonne à un champ plus fort (6,41 ppm au lieu de 7,70 ppm).

L'ensemble des signaux obtenus permet donc d'attribuer la structure énolique de dibenzoylméthane suivante à notre dérivé :



A noter qu'un composé de type dibenzoylméthane : le glucosyloxy-4 dihydroxy-2,6 dibenzoylméthane a été isolé, à l'état naturel, pour la première fois par WILLIAMS (2) des feuilles de Malus et, à notre connaissance, aucun autre exemple n'a été décrit.

En spectrométrie ultra violette, la quasi-identité de nos résultats avec ceux publiés par WILLIAMS était un argument de plus en faveur d'une telle structure (31) pour le composé P_4 .

I-2-5- Traitement acide -

Les o-hydroxydibenzoylméthanés (intermédiaires isolés lors de la transposition de BAKER-VENKATARAMAN) sont largement utilisés pour la synthèse des flavones auxquelles ils conduisent directement par cyclisation acide.

Effectivement, le traitement à chaud d'une solution acétique de P_4 , par quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, conduit quantitativement à l'hydroxy-5 méthoxy-7 flavone (tectochrysine).

Une structure o-hydroxydibenzoylméthane semblait donc probable pour le composé P_4 ; afin de le confirmer définitivement nous avons réalisé sa synthèse totale. Les différentes étapes de cette synthèse seront décrites dans le chapitre II. Le composé obtenu ne donnant pas d'abaissement de point de fusion en mélange avec le produit naturel et ses autres caractéristiques (spectres ultra violet et infra rouge) étant en tous points identiques à celles du P_4 naturel, nous avons poursuivi notre étude sur le produit synthétique.

I-2-6- Spectre de résonance magnétique nucléaire dans le deutéro-chloroforme à température ordinaire -

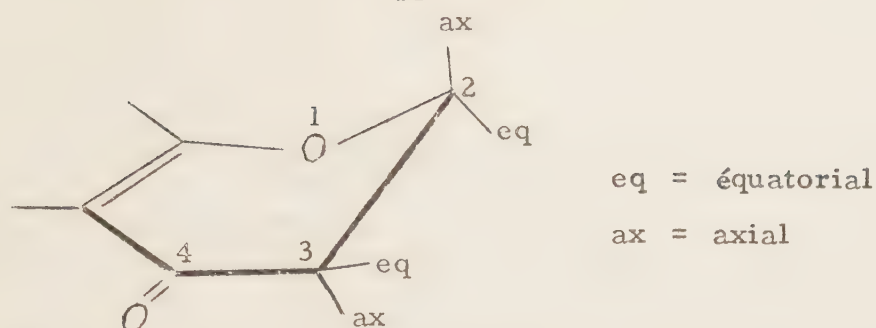
Ce spectre présente certaines différences avec celui du dérivé triméthylsilylé précité car, en plus des protons des cycles A et B facilement repérables, nous trouvons un singulet (2 protons) à 3,05 ppm. Ce déplacement chimique est trop faible pour correspondre aux protons du $-CH_2-$ d'un diaroylméthane.

En effet, d'après les résultats obtenus par WAGNER et coll. (6) dans l'étude de l'équilibre céto-énolique d'o-hydroxydibenzoylméthanés, les protons du $-CH_2-$ de la forme dicétonique donnent, dans le même solvant, un singulet entre 4,54 et 4,63 ppm. Dans notre cas, le singulet à 3,05 ppm ne pouvait donc pas être attribué à cette forme.

Cependant, sa position est très voisine de celle obtenue pour les H-3 des flavanones (28) (32), ce qui nous a permis de penser à une structure hydroxy-2 flavanone, forme cyclique d'hémicétalisation de l'o-hydroxydibenzoylméthane.

Le passage par l'intermédiaire d'une structure hydroxy-2 flavanone a été postulé au cours de la transformation o-hydroxydiaroylméthane-flavone (Fig. 1, page 3); mais WAGNER, qui a étudié l'équilibre céto-énolique d'une dizaine d'o-hydroxydiaroylméthanés, n'a pas pu démontrer son existence (6).

Pour les flavanones, PHILBIN et WHEELER (33) ont montré que l'hétérocycle n'est pas plan comme celui des flavones mais qu'il présente la conformation "demi-chaise" dans laquelle tous les atomes de carbone de l'hétérocycle sont coplanaires avec le noyau benzénique accolé, à l'exception du carbone en position 2.



De plus, MASSICOT et MARTHE (34) ont démontré que le groupement phényle en 2, le plus encombrant, a une conformation équatoriale.

Les protons géminés en position 3 donnent un couplage de 17 cps (32)(34), couplage qui n'apparaît pas dans nos conditions de solvant et de température.

Le seul signal très aigu observé à 3,05 ppm, attribuable par son déplacement chimique aux protons H-3 des flavanones, nous a alors permis d'envisager la possibilité, à température ambiante, d'un échange conformationnel de la molécule ; les durées de vie de chaque forme étant suffisamment courtes pour se traduire par une seule raie de résonance.

Afin d'essayer de "figer" l'une ou les deux formes qui semblent exister pour notre composé, nous avons réalisé des spectres de résonance magnétique nucléaire à basse température.

Nous avons alors choisi comme solvant l'acétone deutériée ($F = -94,6^{\circ}\text{C}$) dans laquelle le composé P_4 est très soluble et qui permet d'opérer à plus basse température que le deutérochloroforme ($F = -63,5^{\circ}\text{C}$).

I-2-7- Spectres de résonance magnétique nucléaire dans l'acétone deutériée à basse température-

Des spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés dans l'acétone deutériée à température ordinaire, 0°C , -20°C , -40°C , -50°C , -60°C ; sur tous sont présents des signaux correspondant au noyau A et au phényle latéral simple d'un flavonoïde, identiques à ceux obtenus dans le deutérochloroforme.

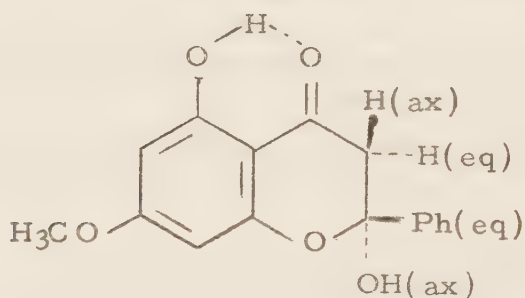
Avec l'abaissement de la température, en plus de ces différents signaux, apparaissent progressivement d'autres pics qui montrent bien une structure hydroxy-2 flavanone.

En effet, le doublet centré à 2,80 ppm (1 proton), avec le couplage gem de 17 cps caractéristique des flavanones, correspond au proton H-3 équatorial de l'hétérocycle (28) (32). Pour ce type de composés, MASSICOT (34) a montré que le proton H-3 axial apparaît à un champ plus faible que le proton H-3 équatorial, comme dans certains stérols (35), bien que pour les cycles d'ordre 6 tels que les cyclohexanes, les sucres (36) (37) et les dérivés dihydropyranniques (38), le résultat inverse semble général.

Le proton H-3 axial donne un quadruplet centré à 3,30 ppm avec d'une part le couplage gem de 17 cps, et d'autre part un couplage de 2 cps avec le proton du groupement hydroxyle en position 2.

Le proton de l'hydroxyle en 2 donne un doublet centré à 7,26 ppm, avec le même couplage de 2 cps avec le proton H-3 axial. Ce dernier couplage longue distance de 2 cps n'apparaît que pour une position trans-diaxiale du proton H-3 et du groupement hydroxyle OH-2. En effet, d'après les études faites par JOCHIMS et coll. (39) sur une série de pyranoses, il a été montré que, dans le cas où l'hydroxyle semi-acétalique et le proton porté par le carbone adjacent au centre anomère sont en position trans-diaxiale, il existe dans le diméthylsulfoxyde deutérié ou le mélange diméthylsulfoxyde-acétone deutériés un couplage longue distance de l'ordre de 0,5 à 1 cps; lorsque ces substituants occupent d'autres positions les auteurs n'observent pas de couplage.

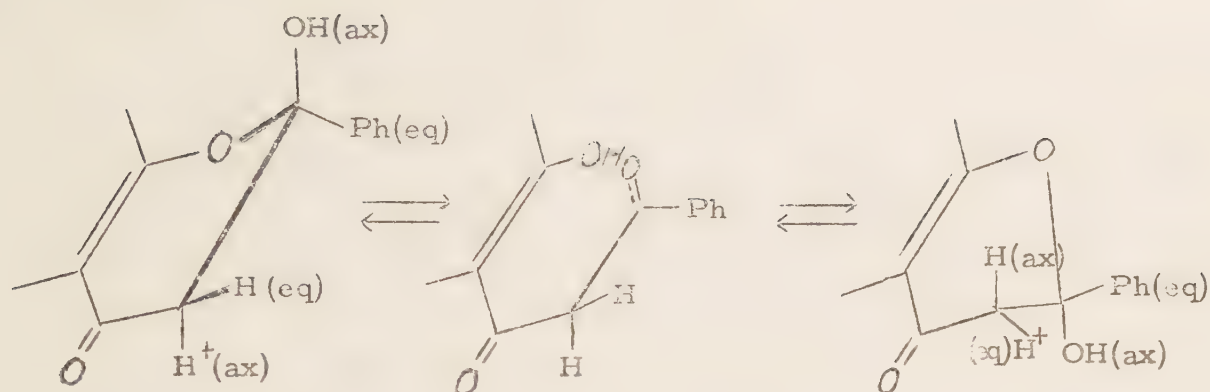
La configuration suivante pouvait donc être donnée au composé P₄ (40) :



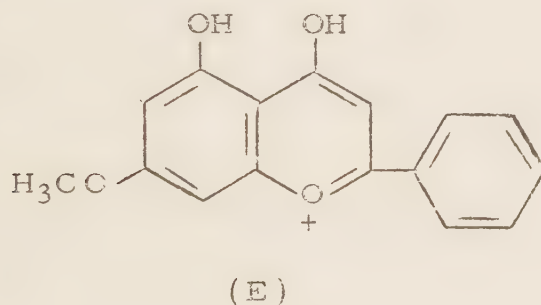
Cette configuration de l'hétérocycle est parfaitement en accord avec les résultats obtenus pour le spectre de résonance magnétique nucléaire enregistré dans le deutérochloroforme à température ordinaire, si nous admettons que le signal unique donné dans ce solvant pour les H-3 axial et équatorial provient d'un échange conformationnel rapide de ces deux protons; leur déplacement chimique dans le deutérochloroforme (3,05 ppm) à température ordinaire se situe d'ailleurs au milieu de l'ensemble des signaux obtenus dans l'acétone deutériée à basse température bien que le solvant utilisé soit différent .

Cet échange doit se faire en gardant la conformation équatoriale du groupement phényle (due à son encombrement stérique) et donc la conformation axiale du groupement hydroxyle en 2, ce qui permet de rendre compte de la déshydratation facile du composé P₄; en effet, les réactions d'élimination bimoléculaires de type E₂ ont lieu facilement entre des groupements trans-diaxiaux (41).

Afin que les groupements phényle et hydroxyle en position 2 gardent respectivement leur conformation équatoriale et axiale et que, simultanément, l'échange conformationnel des protons H-3 puisse se faire, une ouverture de l'hétérocycle suivie d'une recyclisation immédiate doit avoir lieu, à température ambiante, selon le schéma suivant :



Un nouvel examen de toutes les caractéristiques physiques du composé P_4 permet de confirmer la structure supposée (45). Le spectre ultra violet caractéristique d'un flavonoïde ayant l'hétérocycle partiellement réduit, le spectre infra rouge montrant la présence d'un seul groupement carbonyle lié à un groupement hydroxyle, sont en accord avec la structure hydroxy-2 flavanone. De même en spectrométrie de masse, le pic de fragmentation M-17 (30 %) peut être attribué à l'ion (E) correspondant au pic M-1 des flavanones.



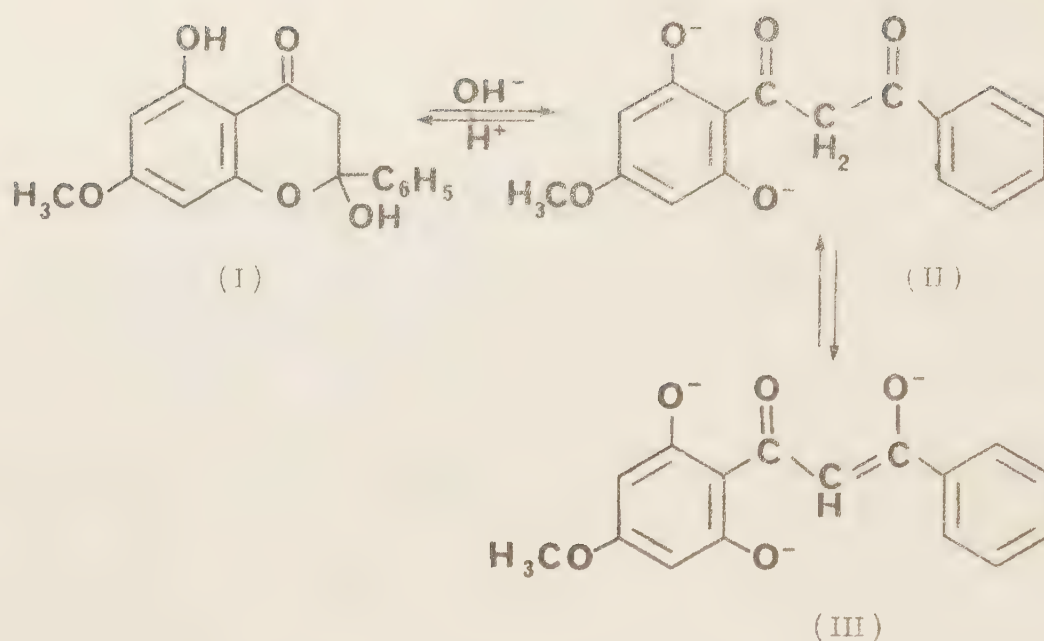
Le pic de fragmentation $\frac{m}{e} = 105$ correspondant à l'ion $C_6H_5C \equiv O^+$ peut provenir de la forme α -hydroxy dibenzoylméthane qui devrait exister à la température d'obtention du spectre.

I-2-8 - Ouverture de l'hétérocycle du composé P_4 en milieu alcalin -

Comme nous l'avons signalé précédemment, l'important déplacement bathochrome obtenu pour une solution éthanolique du composé P_4 , en présence de soude, rappelle celui observé lors de l'ouverture des flavanones en chalcones. L'équilibre flavanone $\rightleftharpoons$ chalcone est déplacé dans l'un ou l'autre sens selon le pH du milieu (20 c).

Dans le cas des hydroxy-2 flavanones un tel équilibre doit exister avec la forme énolique de l'o-hydroxydiaroylméthane : l'ouverture de l'hétérocycle conduisant à la forme ^{di}cétonique de l'o-hydroxydiaroylméthane qui s'énolise.

L'ouverture de l'hétérocycle en milieu alcalin donnant naissance à un chromophore conjugué est en accord avec les résultats obtenus pour le spectre ultra violet et pour le spectre de résonance magnétique nucléaire du dérivé triméthylsilylé ; en effet, par triméthylsilylation dans la pyridine (solvant basique) nous avons étherifié la forme III.



Après acidification de la solution éthanolique alcaline, nous retrouvons un spectre ultraviolet identique à celui observé en milieu neutre et qui correspond à la forme cyclique I du produit. Ceci a été vérifié lors du traitement alcalin à chaud du P_4 naturel qui, après refroidissement et neutralisation, donne un précipité présentant des spectres ultraviolet et infrarouge identiques en tous points à ceux du produit initial.

Une étude du comportement du spectre ultraviolet pour une gamme de pH nous a alors permis de voir que la structure III apparaît progressivement à partir de pH 8 (Figure 3).

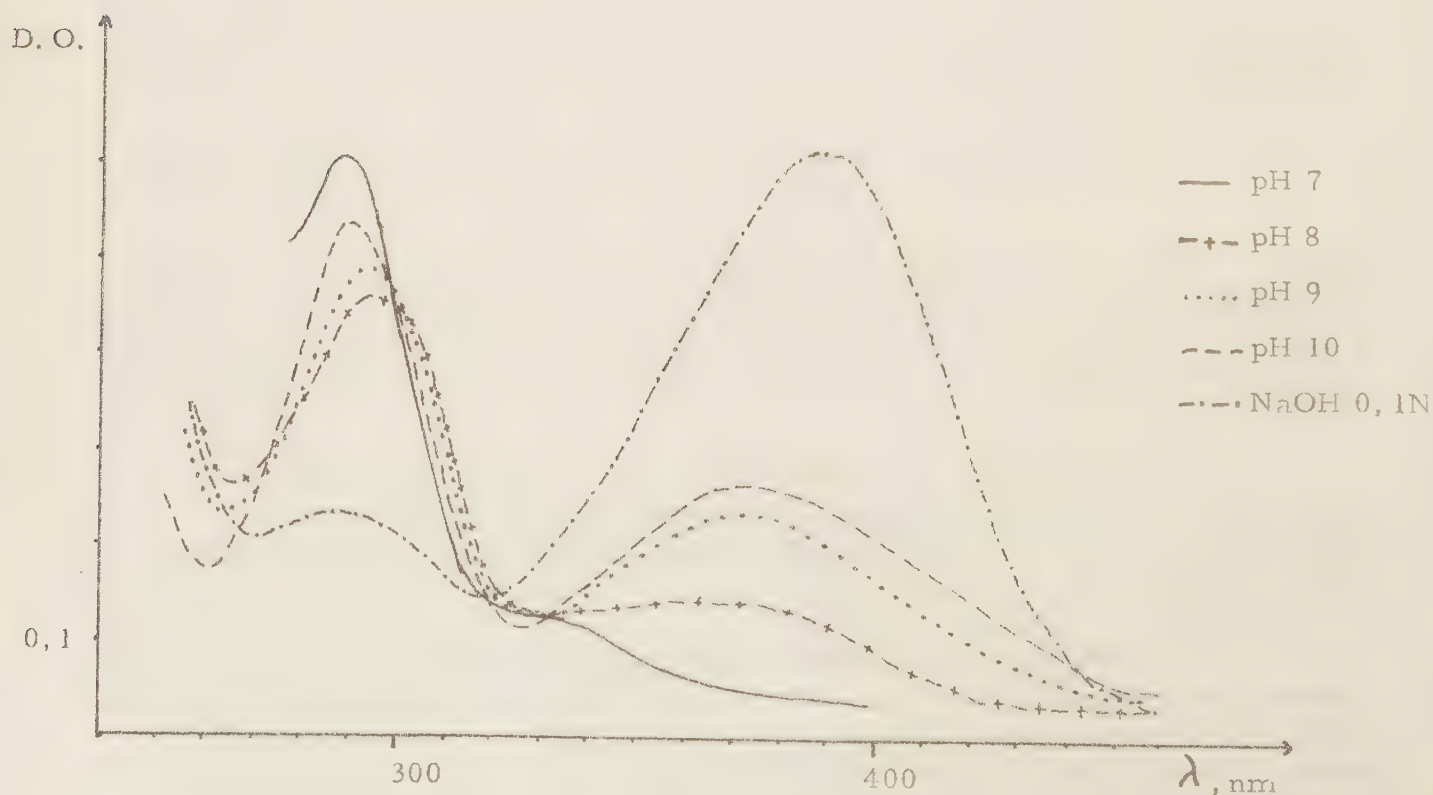


Figure 3

I-3- CONCLUSION -

La structure hydroxy-2 flavanone, admise comme intermédiaire lors de la transformation o-hydroxydibenzoylméthane -- flavone, a été démontrée pour un composé naturel isolé des bourgeons de Populus nigra.

Cette structure n'a pas pu être mise en évidence par WAGNER et coll. (6) dans leur étude sur l'équilibre céto-énolique d'o-hydroxydibenzoylméthanes. Pour ces composés, ne possédant qu'un seul hydroxyle aromatique fortement lié à un groupement carbonyle en ortho, l'hémicétalisation ne peut pas se faire alors qu'elle doit être rendue possible par la présence d'un deuxième groupement hydroxyle dans le cas des dihydroxy-2,6 dibenzoylméthanes tels que le composé P₄.

Afin de vérifier ceci nous avons entrepris de réaliser la synthèse d'autres composés de structure analogue.

I - 4 - PARTIE EXPERIMENTALE -

I-4-1- Réactions colorées -

- Mg - HCl : coloration orangée faible
- Zn - HCl : pas de coloration
- BH_4K - AlCl_3 : coloration jaune très faible

I-4-2- Chromatographie sur couche mince -

- $R_f = 0,64$: support : gel de silice (Kieselgel G Merck)
solvant : benzène-acétate d'éthyle (9:1)
Tache fluorescente blanche en lumière UV
(254 nm)
- $R_f = 0,65$: support : cellulose (MN 300 G Macherey - Nagel)
solvant : acide acétique 20 %
Tache noire en lumière UV

Dans les deux cas : coloration rouge-orangé à la benzidine bis-diazotée

I-4-3- Microfusion alcaline -

Dans un tube à hémolyse, 1 mg de P_4 est chauffé à 240-260°C avec une pastille de potasse et une goutte d'eau, pendant 3 minutes. Après refroidissement 1 cm³ d'eau distillée puis quelques gouttes d'acide chlorhydrique RP sont ajoutés pour amener le pH à 1. La solution est ensuite agitée avec 1 cm³ d'éther. Une chromatographie de la phase étherée sur couche mince de cellulose G dans l'acide acétique 2 %, en présence de témoins, montre la présence de phloroglucinol ($R_f = 0,57$) et d'autres taches non identifiées.

I-4-4- Traitement alcalin -

3,8 mg de P_4 sont dissous à chaud dans 2 cm³ d'éthanol et additionnés de 0,2 cm³ de soude 30 % puis portés à reflux pendant 10 minutes (en atmosphère d'azote). Après refroidissement, le milieu est neutralisé avec l'acide chlorhydrique 2N, l'alcool est évaporé sous courant d'azote et la solution restante est diluée puis extraite par l'éther. Une chromatographie de l'extrait étheré, sur couche mince de gel de silice G dans benzène-acétate d'éthyle (9:1), montre la présence de P_4 ($R_f = 0,64$). L'extrait étheré est lavé à l'eau jusqu'à pH neutre puis concentré et la gomme restante est reprise par un mélange méthanol- H_2O ($\simeq$ 50:50). Le produit cristallisé est identique en tous points au produit initial : point de fusion, spectres UV + IR.

Rendement : environ 2 mg (50 %).

I-4-5- Traitement acide -

17 mg de P_4 sont dissous à chaud dans 2 cm³ d'acide acétique RP et additionnés de 6 gouttes d'acide sulfurique RP : la solution devient jaune. Après 45 minutes au bain-marie bouillant et refroidissement de la solution, celle-ci est versée dans l'eau ; il se forme un précipité blanc qui est filtré et lavé jusqu'à pH neutre, séché puis repris dans le benzène. Le produit cristallisé dans ce solvant a été identifié à la tectochrysine (hydroxy-5 méthoxy-7 flavone) par :

- chromatographie surcouche mince de gel de silice dans benzène-acétate d'éthyle (9:1).: $R_f = 0,74$

- point de fusion en mélange avec la tectochrysine témoin non abaissé (162 - 163° C)

- le spectre UV : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 267 ; 303 (inflexion) nm

- le spectre infra rouge identique en tous points à celui d'un échantillon de tectochrysine.

Rendement : 6 mg (35 %).

I-4-6- Spectres UV -

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 287 nm (log $\epsilon = 3,99$) ; 330 nm (inflexion)

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH/CH}_3\text{COONa}}$: inchangé

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH/AlCl}_3}$: 308 nm (log $\epsilon = 4,11$) ; 375 nm (log $\epsilon = 3,48$)

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH/NaOH}}$: 295 nm (log $\epsilon = 3,78$) ; 385 nm (log $\epsilon = 3,96$)

I-4-7- Spectres IR -

$\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$: 1640 cm⁻¹

$\nu_{\text{C=C}}^{\text{CHCl}_3}$: 1640 cm⁻¹ ; 1680 cm⁻¹ (très faible)

I-4-8- Spectres de R M N -

I-4-8-1- Spectre de R M N du dérivé triméthylsilylé du P_4 -

Le dérivé triméthylsilylé du P_4 est préparé selon la méthode rapportée par MABRY (28) ; le produit obtenu est le dérivé triméthylsilylé de la trihydroxy- $\beta,2',6'$ méthoxy-4' chalcone. (60 MHz, CCl_4 , δ TMS. 10^{-6}).

Protons	δ (ppm)	Intégration
OCH_3 -4' aromatique	3,75 s	3 H
H-3' H-5'	6,00 s	2 H
H- α	6,41 s	1 H
H-3,4,5	7,42 m	3 H
H-2,6	7,92 m	2 H

s : singulet

m : multiplet

I-4-8-2- Spectre de RMN du F_4 dans CDCl_3 à température ordinaire -

(100 MHz, δ TMS. 10^{-6})

Protons	δ (ppm)	Intégration
H-3	3,05 s	2 H
OCH_3 -7 aromatique	3,84 s	3 H
H-6 H-8	6,13 s	2 H
H-3',4',5'	7,49 m	3 H
H-2',6'	7,73 m	2 H
OH-5	12,10 s	1 H

s : singulet

m : multiplet

I-4-8-3- Spectres de RMN du P_4 dans $(CD_3)_2CO$ -
(100 MHz, δ TMS. 10^{-6})

Protons	20° C	0° C	-20° C	-40° C	-50° C	-60° C
OH-5	12,00 s	12,14 s		12,16 s	12,18 s	12,40 s
H-2',6'	7,74 m	7,74 m	7,72 m	7,74 m	7,72 m	7,74 m
H-3',4',5'	7,42 m	7,44 m	7,42 m	7,43 m	7,42 m	7,46 m
OH-2	6,70 signal très aplatis	6,84 s large	6,90 s	7,06 d $J_{H3ax/OH2} = 1 \text{ cps}$	7,16 d $J_{H3ax/OH2} = 2 \text{ cps}$	7,26 d $J_{H3ax/OH2} = 2 \text{ cps}$
H-6,8	6,07 s	6,07 s	6,08 s	6,09 s	6,08 s	6,09 s
OCH ₃ -7	3,83 s	3,82 s	3,81 s	3,82 s	3,80 s	3,80 s
H-3 eq	masqués par H ₂ O	masqué par H ₂ O (3,18 s)	3,24 d $J_{H3ax/H3eq} = 17 \text{ cps}$	3,27 d $J_{H3ax/H3eq} = 17 \text{ cps}$	3,26 q $J_{H3ax/H3eq} = 17 \text{ cps}$ $J_{CH2/H3eq} = 2 \text{ cps}$	3,30 q $J_{H3ax/H3eq} = 17 \text{ cps}$ $J_{OH2/H3eq} = 2 \text{ cps}$
					(H ₂ O à 3,56)	(H ₂ O à 3,66)
H-3 ax		2,88 d $J_{H3eq/H3ax} = 17 \text{ cps}$	2,82 d $J_{H3eq/H3ax} = 17 \text{ cps}$	2,80 d $J_{H3eq/H3ax} = 17 \text{ cps}$	2,78 d $J_{H3eq/H3ax} = 17 \text{ cps}$	2,80 d $J_{H3eq/H3ax} = 17 \text{ cps}$

s : singulet
d : doublet
q : quadruplet
m : multiplet

I-4-9- Spectre de masse du P₄ -

m/e	% par rapport au pic de base	
286 (M ⁺)	<u>100</u>	
269 (M-17)	30	
209 (M-77)	8	
167	3	
153	5	
105	72	
77	91	

CHAPITRE II

SYNTHESE DE LA DIHYDROXY-2, 5 METHOXY-7 FLAVANONE

II-1- INTRODUCTION -

Par des voies analytiques : chimiques et physiques, nous avons élucidé la structure du composé naturel P_4 : dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone, forme cyclique du dihydroxy-2, 6 méthoxy-4 dibenzoylméthane.

Il nous a paru intéressant de réaliser sa synthèse, preuve définitive de structure pour un nouveau composé naturel. Pour cela nous avons employé deux méthodes :

- une méthode indirecte, par hydratation de l'hétérocycle de la flavone correspondante : hydroxy-5 méthoxy-7 flavone ou tectochrysine,

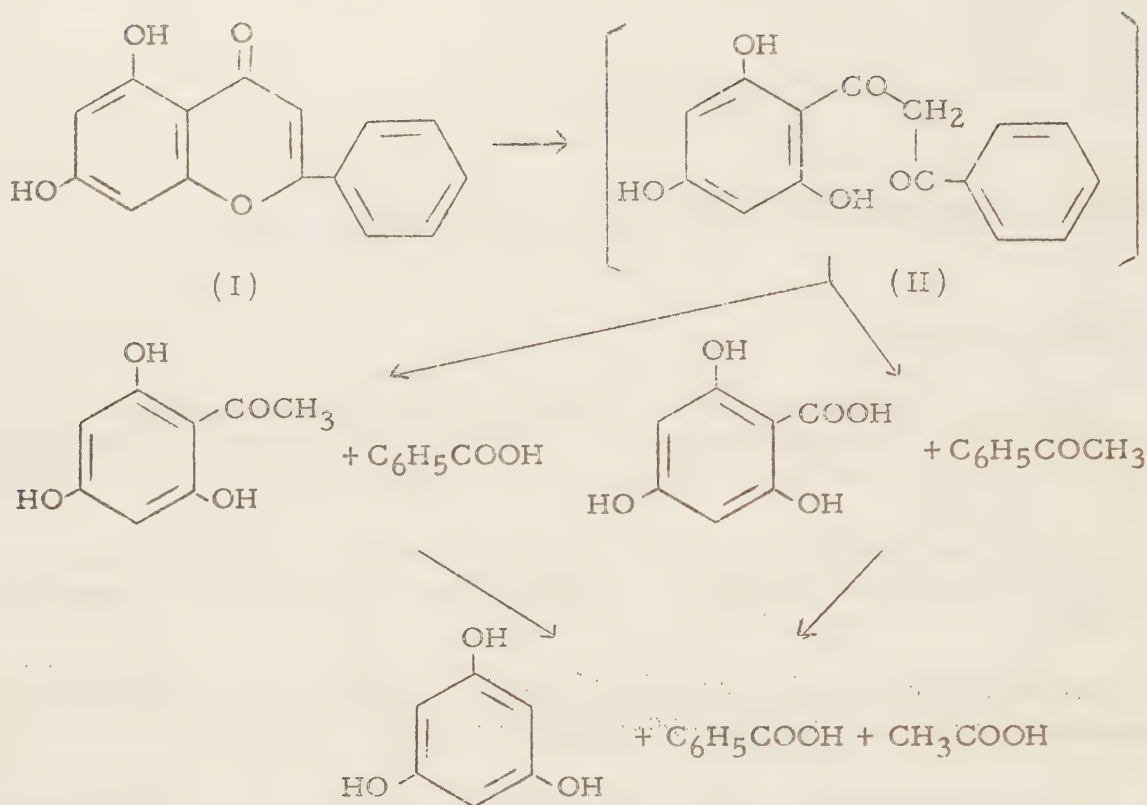
- une autre méthode mettant à profit la technique classique de BAKER- VENKATARAMAN qui permet, en milieu alcalin, d'isoler des diaroylméthanes par réarrangement des o-aroyloxyacétophénonnes correspondantes. La synthèse totale a été réalisée dans ce cas à partir du phloroglucinol.

Nous avons obtenu dans les deux cas un composé synthétique identique au produit naturel, mais seules les autres méthodes d'analyse (spectrométries de masse, de résonance magnétique nucléaire, ...) nous ont permis de prouver qu'il ne s'agissait pas d'un dibenzoylméthane au sens strict mais d'une forme cyclique isomère : hydroxy-2 flavanone. Comme nous l'avons signalé précédemment, cette forme postulée par BAKER (4), selon nous, ne peut exister que pour les dihydroxy-2, 6 dibenzoylméthanes. Mais dans ce cas, les problèmes rencontrés au cours de la transposition de BAKER- VENKATARAMAN, qui sont décrits et en partie résolus dans ce chapitre, ont sans doute retardé la mise en évidence de ce type de composés.

La synthèse nous a permis en outre d'avoir suffisamment de produit pour compléter et vérifier les hypothèses de structure faites à partir de la faible quantité de produit naturel que nous possédions.

II-2- HYDRATATION DE L'HETEROCYCLE DE L'HYDROXY-5 METHOXY-7 FLAVONE OU TECTOCHRYSSINE -

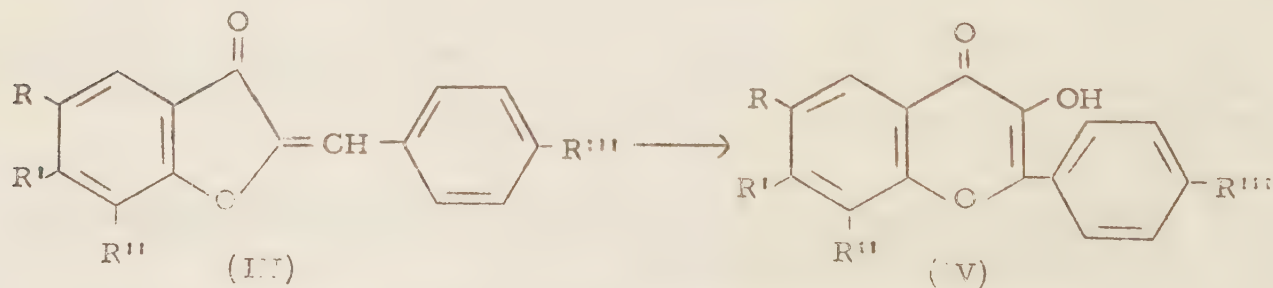
La coupure hydrolytique de l'hétérocycle des flavonoïdes, par des traitements alcalins forts tels que la soude alcoolique 30 % à 170°C en tube scellé (20 d) ou la fusion alcaline (18), est utilisée pour la détermination de structure de ces composés. En 1893 KOSTANECKI a ainsi prouvé la constitution de la chrysine (dihydroxy-5, 7 flavone) (I) et suggéré que le mécanisme d'hydrolyse entraînant la rupture du noyau χ pyronique devait se faire avec la formation d'une dicétone 1, 3 (II) .



Plus tard l'intermédiaire o-hydroxydibenzoylméthane a pu être mis en évidence :

- d'une part, par MÜLLER (42) qui, en traitant la flavone simple par la baryte méthanolique, a obtenu l'o-hydroxydibenzoylméthane,

- d'autre part, par WHEFLER et coll. (43) qui, ayant utilisé le peroxyde de sodium dans la pyridine pour transformer les auronones (III) en flavonols (IV), signalent que ce réactif permet la conversion d'un certain nombre de flavones en o-hydroxydibenzoylméthanes, sans toutefois préciser la formule exacte de ces composés.



Après ce dernier traitement appliqué à la tectochrysine, nous avons mis chromatographiquement en évidence la flavone de départ, aucune trace du produit d'ouverture attendu (P₄) n'étant observée.

Le peroxyde de sodium, réactif à caractère oxydant, nous a semblé moins apte qu'un traitement alcalin à produire l'hydratation de la tectochrysine en dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone.

De plus, comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent, la stabilité du composé P_4 en milieu alcalin (récupéré après action de la soude alcoolique à reflux) nous a permis d'envisager que certaines conditions de chauffage de la tectochrysin en milieu sodique pourraient donner naissance à la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone, sans toutefois provoquer l'ouverture de l'hétérocycle.

Dans ce but nous avons réalisé un traitement, à 100°C , de la tectochrysin en solution dans le système monophasique diéthylène glycol-soude aqueuse 30 %. Nous n'avons pas observé chromatographiquement de dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone, mais mis en évidence la flavone de départ bien qu'un essai préliminaire, réalisé dans les mêmes conditions sur la méthoxy-2' flavone, nous ait donné quantitativement l'hydroxy-2 méthoxy-2' dibenzoylméthane.

Un chauffage plus poussé dans ces conditions risquant de provoquer une coupure alcaline, nous avons alors pensé opérer dans un milieu anhydre tel que celui utilisé lors de la transposition de BAKER-VENKATARAMAN : potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre, milieu d'obtention des o-hydroxydibenzoylméthanes qui ne devrait donc pas provoquer la coupure hydrolytique de la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone éventuellement formée.

Des microessais de traitement de la tectochrysin, pendant une heure, par la potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre à 50°C , 80°C , 100°C , ont été effectués. Dans chaque cas l'évolution de la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince et la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone n'a jamais été mise en évidence. Nous avons alors porté le milieu réactionnel à reflux (115°C) pendant quatre heures, et observé la présence essentielle de P_4 , d'un peu d'acétophénone correspondante et de traces de flavone non transformée.

Cette dernière opération, reproduite sur une plus grande quantité de tectochrysin, nous a permis de cristalliser la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone. Malgré le bon rendement obtenu, la voie habituelle d'accès aux o-hydroxydibenzoylméthanes étant une meilleure preuve de structure, nous avons entrepris la synthèse totale par la méthode de BAKER-VENKATARAMAN, technique qui, de plus, a été employée par la suite pour synthétiser des analogues.

II-3- SYNTHESE TOTALE DE LA DIHYDROXY-2, 5 METHOXY-7 FLAVANONE -

Pour conduire à la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone, la transposition de BAKER-VENKATARAMAN devant être appliquée aux dérivés benzoylés de la O-méthyl-4 phloracétophénone (X), nous avons entrepris la synthèse de cette dernière à partir du phloroglucinol (V).

Les différentes étapes amenant à la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone sont schématisées dans la figure 4, page 27.

SCHEMA DE LA SYNTHESE

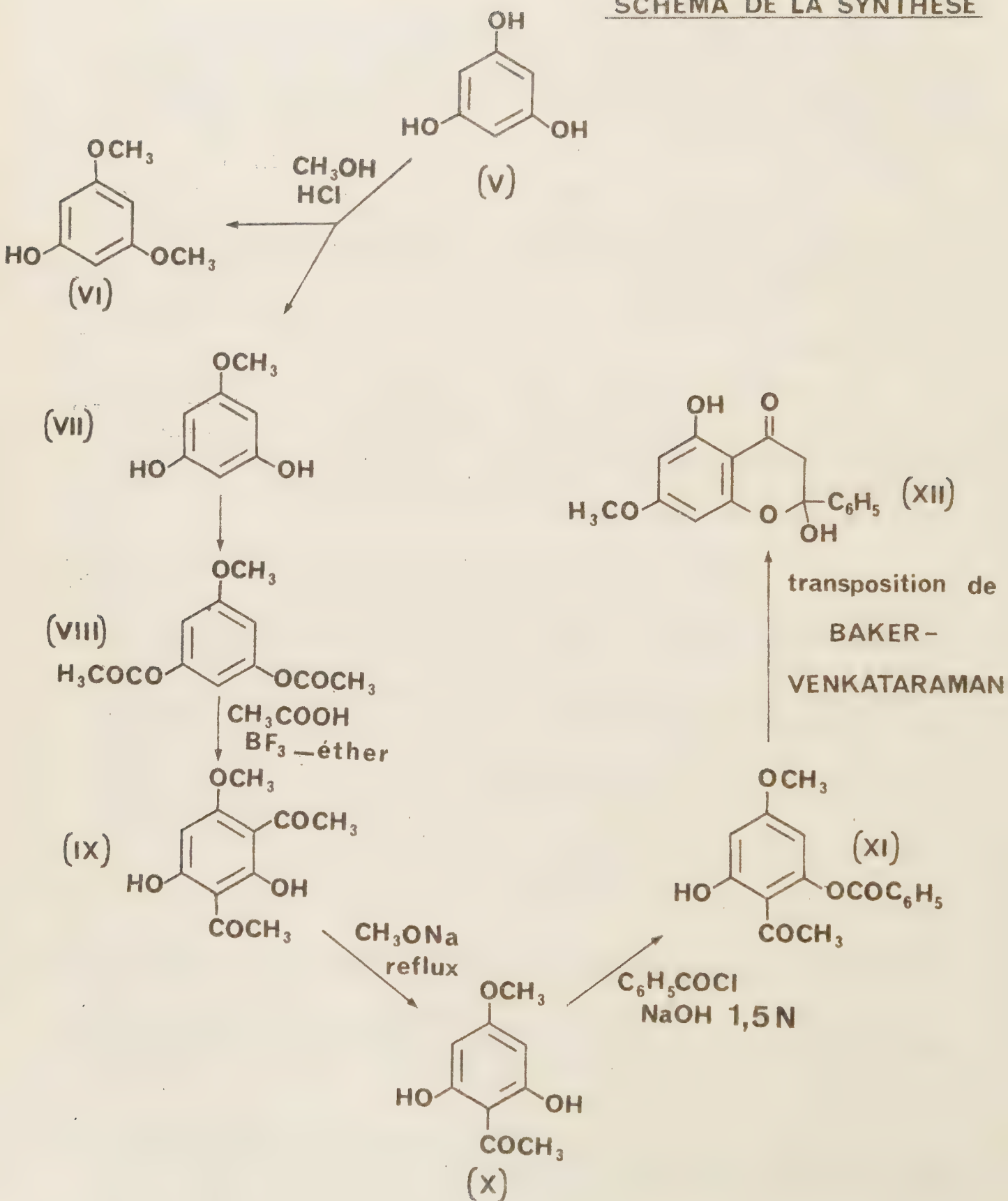


Figure 4

II-3-1- Synthèse de la O-méthyl-4 phloracétophénone (X) -

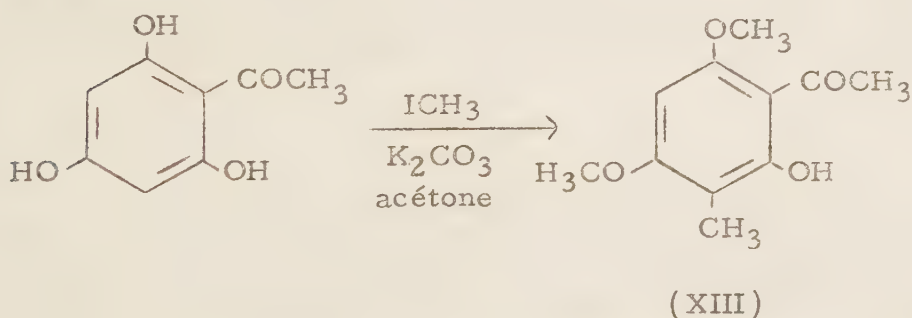
Différentes voies d'accès à la O-méthyl-4 phloracétophénone (X) étaient envisageables :

II-3-1-1- Par méthylation de la phloracétophénone -

Cette méthode, employée par différents auteurs dans diverses conditions, se révèle non satisfaisante par la complexité des résultats obtenus.

En effet, SONN et BÜLOW (44), par le procédé de méthylation par le diazométhane, ont obtenu un mélange de produits difficilement séparables, parmi lesquels ils ont cependant pu identifier les O-méthyl-2 et O-méthyl-4 phloracétophénones.

D'autre part, RIEDL et coll. (45), par méthylation de la phloracétophénone en solution méthanolique par l'iodure de méthyle en présence de méthylate de sodium, ont accédé à un mélange de dérivés C et O méthylés. En vue d'éviter l'obtention d'un tel mélange, CURD et ROBERTSON (46) ont réalisé la méthylation par l'iodure de méthyle dans le mélange acétone - carbonate de potassium anhydre ; ils ont malgré tout obtenu un dérivé C-méthylé : la méthyl-3 di-O-méthyl-4, 6 phloracétophénone (XIII).

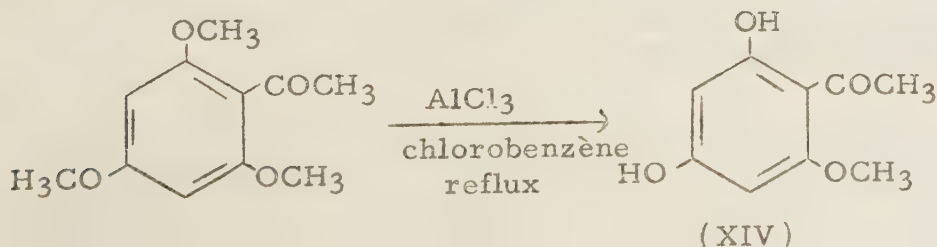


II-3-1-2- Par déméthylation des di ou triméthyléthers de la phloracétophénone -

Les différents essais décrits ont toujours conduit à l'isomère (O-méthyl-2 phloracétophénone (XIV)) du produit souhaité (O-méthyl-4 phloracétophénone (X)).

En effet, KOSTANECKI et TAMBOR (47), par chauffage de la tri-O-méthyl-2, 4, 6 phloracétophénone avec le chlorure d'aluminium, ont observé la formation de la di-O-méthyl-2, 4 phloracétophénone.

Plus tard, GULATI et VENKATARAMAN (48), en opérant avec le chlorure d'aluminium dans le chlorobenzène à reflux, ont obtenu la O-méthyl-2 phloracétophénone (XIV).



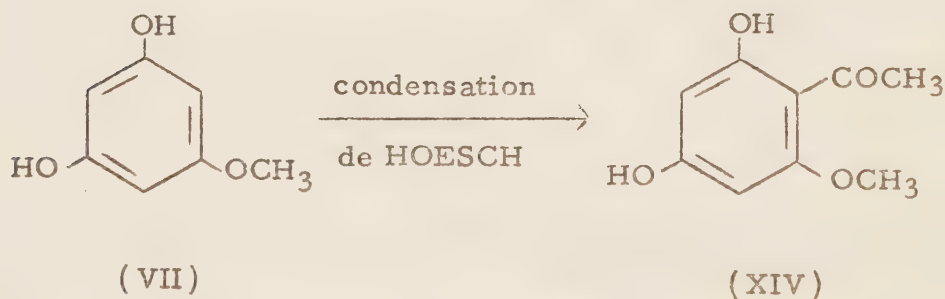
De même, KUHN et coll. (49), après traitement de la di-O-méthyl-2,4 phloracétophénone par le chlorure d'aluminium dans le benzène bouillant, ont isolé la O-méthyl-2 phloracétophénone (XIV). Un résultat analogue avait été observé par SHINODA et coll. (50).

II-3-1-3- Par C-acétylation du O-méthyl-1 phloroglucinol (VII)-

Devant les résultats obtenus par les deux méthodes précédemment citées, nous avons adopté ce dernier mode de synthèse en deux étapes : monométhylation du phloroglucinol suivie de C-acétylation du O-méthyl-1 phloroglucinol obtenu (ou de son dérivé acétylé).

Tout d'abord, le O-méthyl-1 phloroglucinol (VII) préparé selon la méthode décrite par PILLON (51), après distillation fractionnée sous vide, a été obtenu en mélange avec le di-O-méthyl-1,3 phloroglucinol (VI) ; une cristallisation ultérieure ne nous a pas permis de les séparer. La purification par l'intermédiaire des dérivés acétylés nous a cependant conduite au diacétate de O-méthyl-1 phloroglucinol (VIII) à l'état pur.

Pour la seconde étape nous ne pouvions pas utiliser la méthode classique de C-acétylation de HOESCH puisque SONN et BÜLOW (44) par ce procédé, c'est-à-dire par condensation de l'acétonitrile avec le O-méthyl-1 phloroglucinol (VII) dans l'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec, ont obtenu sélectivement la O-méthyl-2 phloracétophénone (XIV) isomère du produit souhaité.

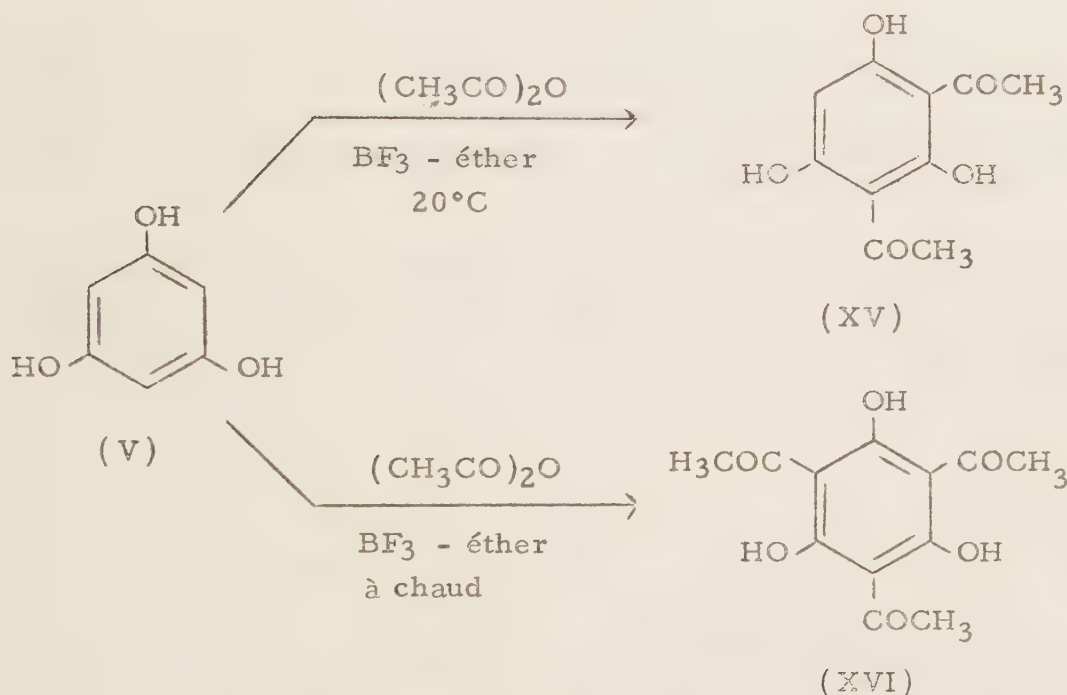


Nous avons alors pensé réaliser la C-acétylation par l'acide acétique en présence de trifluorure de bore.

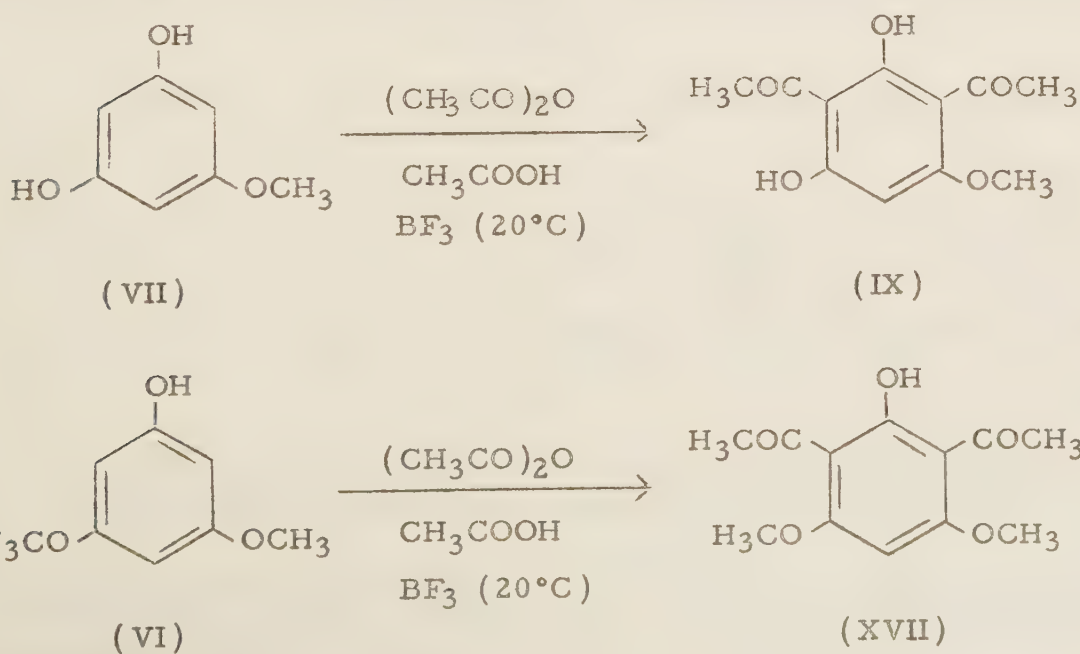
Il faut noter que, dans le cas du phloroglucinol et de ses dérivés O-méthylés, les groupements hydroxyles donneurs d'électrons, renforçant donc les propriétés nucléophiles du noyau, facilitent son attaque par les réactifs électrophiles. De plus, les règles de substitution électrophile (cas de l'acylation) catalysée par les acides de Lewis (trifluorure de bore), laissent prévoir une orientation des substitutions en ortho et para des groupements les plus électropositifs ; les substituants attractifs pour les électrons orientent la substitution vers une position méta puisque, au contraire des précédents, ils désactivent les positions ortho et para.



Une polysubstitution semblait donc probable pour les dérivés O-méthylés du phloroglucinol. C'est ce qui a été observé par DEAN et ROBERTSON (52). Ces auteurs, à partir du phloroglucinol traité à température ambiante par l'anhydride acétique et le trifluorure de bore dans l'éther, ont obtenu le diacétyl-2,4 phloroglucinol (XV) ; en opérant à chaud ils ont observé la formation de triacétyl-2,4,6 phloroglucinol (XVI).



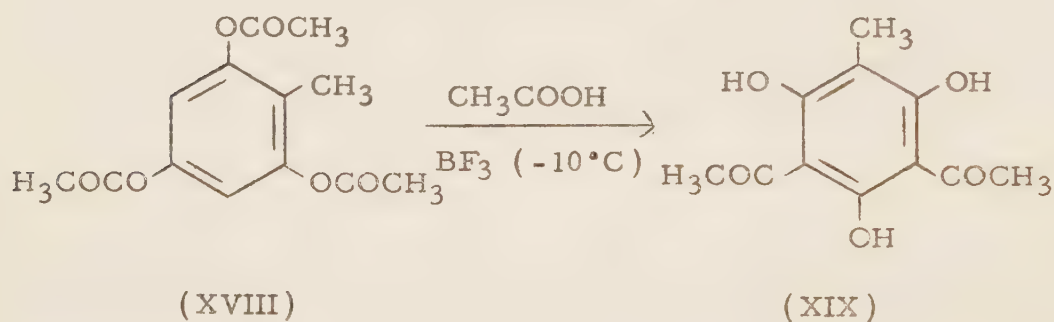
Le O-méthyl-1 phloroglucinol (VII) et le di-O-méthyl-1,3 phloroglucinol (VI), traités à température ambiante avec le mélange anhydride acétique-acide acétique saturé de trifluorure de bore, les ont conduits respectivement au diacétyl-2,4 O-méthyl-1 phloroglucinol (IX) et au diacétyl-2,4 di-O-méthyl-1,5 phloroglucinol (XVII).



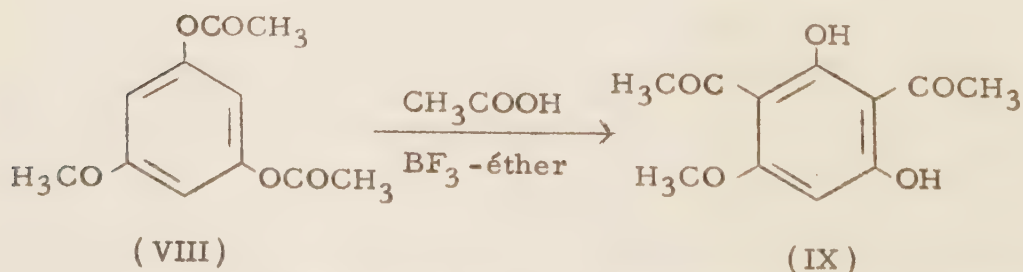
En utilisant des conditions opératoires légèrement différentes, nous avons cependant pu éviter cette polysubstitution. En effet, en opérant sans anhydride acétique, en la seule présence d'acide acétique avec le complexe trifluorure de bore-éther, nous avons greffé un seul groupement acétyle sur le O-méthyl-1 phloroglucinol (VII). Dans ce milieu, à température ambiante, le O-méthyl-1 phloroglucinol (VII) n'étant que très partiellement transformé, nous avons opéré à 75°C ; la O-méthyl-4 phloracétophénone (X) a alors bien été obtenue, mais comme sous-produit de la réaction, le produit principal étant la O-méthyl-2 phloracétophénone (XIV).

Le rendement en acétophénone cherchée étant beaucoup trop faible, nous avons envisagé une C-acétylation du diacétate de O-méthyl-1 phloroglucinol (VIII). Dans ce cas, les risques de di-C-acétylation semblaient encore augmentés par la présence des fonctions acétates pouvant subir la transposition de FRIES dans le milieu utilisé.

Ce résultat a en effet été observé par DEAN et coll. (53) qui, après traitement du triacétate de mono-C-méthyl phloroglucinol (XVIII) par l'acide acétique saturé de trifluorure de bore, ont obtenu le diacétyl-2,4 méthyl-6 phloroglucinol (XIX).

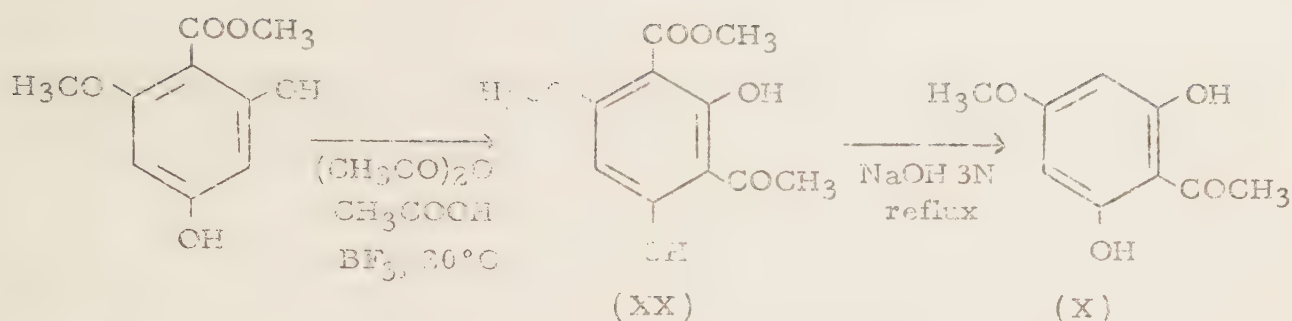


Dans notre cas, le diacétate de O-méthyl-1 phloroglucinol (VIII), traité par l'acide acétique en présence du complexe trifluorure de bore-éther, nous a également conduit au dérivé di-C-acétylé : diacétyl-2,4 O-méthyl-1 phloroglucinol (IX), avec un très bon rendement.

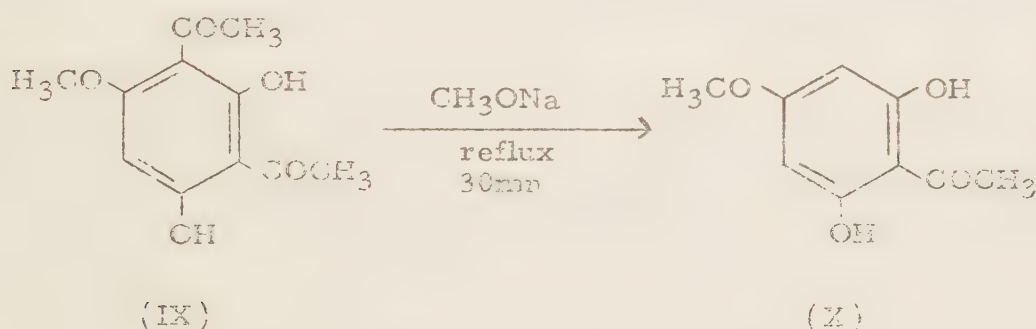


La désacétylation sélective du produit (IX) représentait alors la seule voie possible pour accéder à la O-méthyl-4 phloracétophénone (X).

Cette désacétylation pouvait être envisageable en milieu alcalin puisque WHALLEY (54) a obtenu la O-méthyl-4 phloracétophénone (X) en traitant le dihydroxy-2,4 méthoxy-6 acétyl-3 benzoate de méthyle (XX) par la soude 3 N à reflux.



Divers essais de traitement de IX, par la soude alcoolique à des températures variant de 20°C au reflux, se sont révélés inefficaces pour la désacétylation. Seule l'action du méthylate de sodium à reflux nous a permis d'obtenir avec un bon rendement la O-méthyl-4 phloracétophénone cherchée (X).

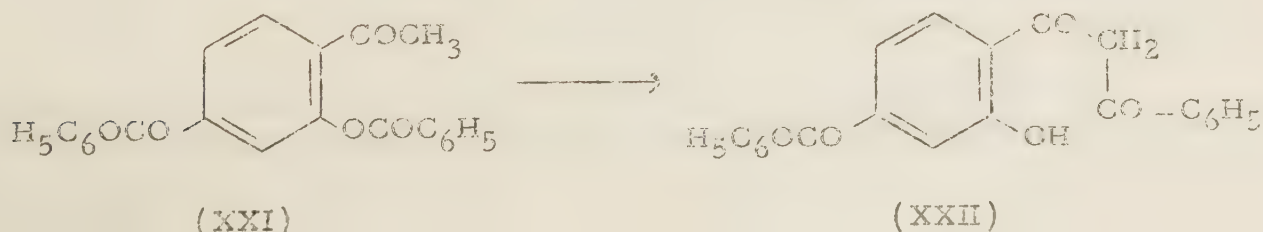


Nous avons ainsi réalisé, avec un bon rendement et en deux étapes à partir du O-méthyl-1 phloroglucinol (VII), la synthèse de la O-méthyl-4 phloracétophénone (X) réputée d'accès difficile, que seul WHALLEY (54) a synthétisée avec un assez bon rendement mais après une suite de cinq opérations.

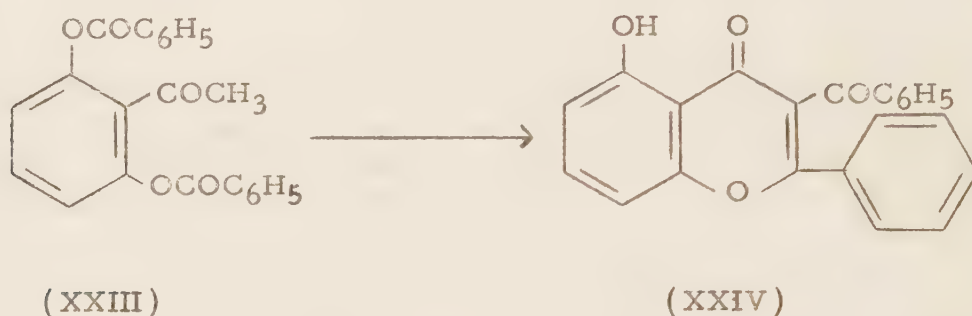
Deux autres étapes de synthèse devaient nous permettre d'obtenir la dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone : benzoylation de la O-méthyl-4 phloracétophénone, puis transposition du dérivé benzoylé obtenu selon la technique de BAKER-VENKATARAMAN par des bases fortes dans la pyridine ou le toluène.

II-3-2- Synthèse de la dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone (XII) -

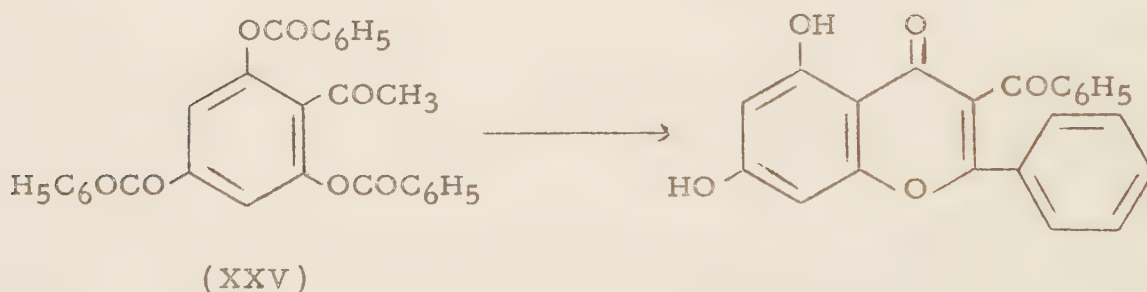
Les premières transpositions d'o-benzoyloxyacétophénones, effectuées par BAKER (4) dans le toluène en présence du carbonate de potassium anhydre, ont été réalisées sur la dibenzoyloxy-2, 4 acétophénone (XXI). Cet auteur a montré que la transposition sur l'atome de carbone voisin du carbonyle a lieu uniquement avec le groupement benzoyloxy situé en ortho du groupement acétyle pour donner la dicétone correspondante (XXII).



Dans le cas de la dibenzoyloxy-2,6 acétophénone (XXIII), isomère de position de la dibenzoyloxy-2,4 acétophénone (XXI) précédemment citée, BAKER (4) a observé une double transposition conduisant directement à la benzoyl-3 hydroxy-5 flavone (XXIV).



Cette double transposition a également été obtenue par LOOKER et coll. (55), à partir de la même acétophénone (XXIII) , en opérant dans la pyridine en présence de carbonate de potassium anhydre, et par PANDIT et coll. (56) à partir de la tribenzoyloxy-2,4,6 acétophénone (XXV).



Plus tard, SRIMANNARAYANA et coll. (57) ont montré que la méthode de BAKER-VENKATARAMAN, appliquée aux dérivés totalement aroylés des dihydroxy-2,4 acétophénones, conduit aux diaroylméthanés alors que les dérivés totalement aroylés de la phloracétophénone donnent directement les aroyl-3 flavones. Ces composés, nécessitant une désaroylation qui diminue considérablement les rendements en flavones souhaitées, rendent dès lors cette technique moins intéressante que la méthode d'ALLAN-ROBINSON (58) qui fut donc par la suite plus largement utilisée pour synthétiser ce type de composés.

Cette déviation de la méthode de BAKER-VENKATARAMAN dans le cas des diaroyloxy-2,6 acétophénones, peut expliquer que l'intermédiaire de passage aux flavones (hydroxy-2 flavanone) n'ait jamais été mis en évidence, l'existence des deux groupements hydroxyles de l'acétophénone, en positions 2 et 6, étant une condition nécessaire à sa formation.

Afin d'éviter la double transposition nous avons recherché une méthode de benzoylation partielle pouvant nous permettre de synthétiser la benzoyloxy-2

hydroxy-6 O-méthyl-4phloracétophénone. Dans ce but nous avons utilisé la technique décrite par BAKER (4) qui, en traitant la résacétophénone par un léger excès de chlorure de benzoyle (1,5 moles) en présence de soude aqueuse (1,5 N), a obtenu la monobenzoyl-4 résacétophénone alors qu'il avait effectué la benzoylation totale de cette même acétophénone par un excès de chlorure de benzoyle, dans la pyridine anhydre.

Dans les conditions précédentes de monobenzoylation, nous avons obtenu à partir de la O-méthyl-4phloracétophénone une huile incristallisable que nous avons soumise directement à la transposition de BAKER-VENKATARAMAN, en présence de potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre. Nous avons ainsi isolé un produit en tous points identique au produit naturel P₄.

II-4- CONCLUSION -

La synthèse totale de la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone apporte une preuve de **structure** supplémentaire pour le composé naturel P₄.

La dernière étape de cette synthèse : transposition selon la méthode de BAKER-VENKATARAMAN du dérivé obtenu par monobenzoylation de la O- méthyl-4 phloracétophénone, nous a conduite à la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone, forme cyclique du dihydroxy-2,6 méthoxy-4 dibenzoylméthane théoriquement attendu. Celui-ci subit une hémicétalisation du fait de la présence des deux groupements hydroxyles en ortho d'un même carbonyle.

Cette technique de BAKER-VENKATARAMAN, que nous avons dû modifier, nous a permis en outre d'accéder à d'autres dihydroxy-2,5 flavanones ainsi que nous l'exposons dans le chapitre III.

II-5- PARTIE EXPERIMENTALE -

II-5-1- Hydratation de l'hétérocycle de l'hydroxy-5 méthoxy-7 flavone (tectochrysine) -

II-5-1-1- Traitement par la soude aqueuse dans le diéthylène glycol -

10 mg de tectochrysine, dissous dans 5 cm³ de diéthylène glycol, sont additionnés de 5 cm³ de NaOH 30 %. Le mélange porté à 100 °C, pendant 10 minutes, devient orangé ; il est alors versé sur un mélange de glace et d'eau ($\simeq$ 100 cm³) et neutralisé avec HCl 4N (pH $\simeq$ 6). La solution est extraite par l'acétate d'éthyle et l'extrait est lavé à l'eau puis concentré. Une chromatographie de cet extrait, sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle (9:1), permet de mettre en évidence la flavone de départ ; aucune trace de dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII) n'est observée.

Composés	Révélations en UV (350 nm)	Réactions à la benzidine bisdiazotée	R _f
Hydroxy-5 méthoxy-7 flavone	noir	orangé (+Na ₂ CO ₃ 10%)	0,74
Dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII)	fluorescence blanc-jaunâtre	rouge-orangé	0,64

II-5-1-2- Traitement par le peroxyde de sodium dans la pyridine anhydre -

10 mg de tectochrysine, dissous dans 10 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 300 mg de Na₂O₂. Le mélange jaune devient verdâtre au bout de 3 minutes ; conservé pendant 5 heures à température ambiante il est dilué à l'eau et neutralisé avec HCl 4N puis extrait par l'acétate d'éthyle. Aucune trace de dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII), mais la flavone de départ a été décelée au moyen du système chromatographique utilisé en II-5-1-1.

II-5-1-3- Traitement par la potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre -

a) 5 mg de tectochrysine, dissous dans 5 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 2 g de KOH pulvérisés. Le mélange, porté à 50 °C pendant 1 heure, est versé sur un mélange de glace et d'eau ($\simeq$ 50 cm³) et neutralisé avec l'acide acétique RP (pH $\simeq$ 6) puis extrait par l'acétate d'éthyle. Cet extrait, lavé à l'eau et concentré, est chromatographié au moyen du système décrit en II-5-1-1 : aucune trace de dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII), mais la flavone de départ a été observée.

En utilisant le mode opératoire précédent, des essais effectués à 80°C et 100°C n'ont pas conduit à la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone alors qu'en opérant au reflux de la pyridine (115°C) celle-ci a été mise en évidence.

b) 840 mg de tectochrysin, dissous à chaud dans 60 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 11 g de KOH pulvérisés et mis sous agitation. Au bout de 4 heures le milieu est neutralisé et extrait par l'acétate d'éthyle comme précédemment. L'extrait est concentré à sec et donne une huile qui, reprise par le méthanol, conduit à la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII) avec un peu de tectochrysin. Une deuxième cristallisation dans le benzène donne naissance à 300 mg de dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII). Rendement : 33 % .

F = 170 - 172°C

Analyse	: C ₁₆ H ₁₄ O ₅	Calc. %	C 67,12	H 4,93
		Tr.	67,15	4,97

Spectres UV, IR, de RMN, de masse (voir chapitre I)

II-5-2- Synthèse totale de la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII) -

II-5-2-1- Diacétate de O-méthyl-1 phloroglucinol (VIII) -

Le O-méthyl-1 phloroglucinol, préparé selon la méthode décrite par PILLON (51), contenant un peu de di-O-méthyl-1,3 phloroglucinol après distillation fractionnée sous vide, a été purifié par l'intermédiaire des dérivés acétylés.

16,8 g d'un mélange plus riche en O-méthyl-1 phloroglucinol (VII), dissous dans 25 cm³ d'anhydride acétique, sont additionnés de 4 g d'acétate de sodium fondus et portés à reflux pendant 2 heures. Le milieu réactionnel, versé sur un mélange de glace et d'eau donne un précipité blanc qui est essoré, lavé à l'eau puis cristallisé deux fois dans le méthanol. On obtient 9,1 g de diacétate de O-méthyl-1 phloroglucinol (VIII). Rendement : 34 % .

F = 76 - 78°C

Analyse	: C ₁₁ H ₁₂ O ₅	Calc. %	C 58,92	H 5,40
		Tr.	58,80	5,23

II-5-2-2- Diacétyl-2,4 O-méthyl-1 phloroglucinol (IX) -

5,6 g de diacétate de O-méthyl-1 phloroglucinol (VIII), en solution dans 20 cm³ d'acide acétique RP, sont additionnés de 10 cm³ de complexe trifluorure de bore-éther et portés à 75°C pendant 15 minutes. Après addition de glace et d'eau un précipité apparaît ; essoré, lavé à l'eau, il est cristallisé dans l'éthanol et donne naissance à 3,7 g de diacétyl-2,4 O-méthyl-1 phloroglucinol (IX) en aiguilles blanches. Rendement : 66 % .

F = 105 - 106°C (Litt. F = 106°C (52))

II-5-2-3. O-méthyl-4 phloracétophénone (X) -

a) 2,3 g de O-méthyl-1 phloroglucinol (VII), en solution dans 10 cm³ d'acide acétique RP, sont additionnés de 3,5 cm³ de complexe trifluorure de bore-éther. Le O-méthyl-1 phloroglucinol n'étant que partiellement transformé à température ambiante, l'opération est poursuivie à 75 °C pendant 2 heures. Après addition de glace et d'eau un précipité orangé apparaît ; il est filtré, lavé à l'eau et essoré puis repris par le méthanol : la O-méthyl-2 phloracétophénone (XIV) cristallise.

F = 204 - 205 °C (Litt. F = 205 - 207 °C (44) (49) ; 203 °C (48))

Dans les eaux-mères chromatographiées sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle (9:1) on a mis en évidence la présence :

- d'un peu de O-méthyl-2 phloracétophénone,
- d'une tache assez importante, noire en lumière UV à 350 nm, que l'on a supposé être la O-méthyl-4 phloracétophénone (X),
- et d'autres taches non identifiées.

Composés	Révélation en UV (350 nm)	Réactions à la benzidine bisdiazotée + Na ₂ CO ₃ 10%	R _f
O-méthyl-2 phloracétophénone(XIV)	---	rouge-violacé	0,24
O-méthyl-4 phloracétophénone(X)	noir	rouge-orangé	0,33

Ces eaux-mères, concentrées légèrement, laissent déposer tout d'abord une huile marron éliminée 4 fois par décantation. Finalement des cristaux blancs en oursins apparaissent ; ils sont essorés puis repris par l'éthanol et donnent naissance à 40 mg de O-méthyl-4 phloracétophénone (X). Rendement 1 %.

F = 135 - 137 °C (Litt. F = 136 - 137 °C (44) (54))

b) La désacétylation du diacétyl-2,4 O-méthyl-1 phloroglucinol (IX) a été tentée dans les conditions suivantes :

- 5 mg de IX dissous dans 1 cm³ d'éthanol sont traités par 1 cm³ de NaOH 5 %, à reflux, pendant 5 minutes.
- 5 mg de IX dissous dans 1 cm³ d'éthanol sont traités par 1 cm³ de NaOH 10 %, à température ambiante, puis ensuite à reflux pendant 6 minutes (dans ce dernier cas le milieu devient noirâtre).
- 5 mg de IX dissous dans 3 cm³ de méthanol sont traités par 3 cm³ de méthylate de sodium (25 mg de Na pour 1 cm³ de méthanol).

Le contrôle du milieu réactionnel, dilué, neutralisé avec HCl N et extrait par l'acétate d'éthyle, est effectué au moyen du système chromatographique utilisé en II-5-2-3 a . Dans chaque cas nous avons mis en évidence le produit de départ ($R_f = 0,74$; rouge-orangé à la benzidine bis-diazotée + Na_2CO_3 10 %), mais pas la O-méthyl-4 phloracétophénone.

3,7 g de diacétyl-2,4 O-méthyl-1 phloroglucinol (IX), dissous dans 40 cm³ de méthanol et additionnés de 20 cm³ de méthylate de sodium (80 mg de Na pour 1 cm³ de méthanol), sont portés à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement le milieu est neutralisé avec l'acide acétique RP. Le méthanol est évaporé sous vide et le précipité obtenu, essoré, lavé à l'eau puis cristallisé dans un mélange eau-alcool ($\simeq$ 4:1), donne naissance à 2,3 g de O-méthyl-4 phloracétophénone (X). Rendement : 76 % .

F = 136 - 137°C (Litt. F = 136 - 137°C (44) (54))

II-5-2-4- Benzoylation de la O-méthyl-4 phloracétophénone (X) -

350 mg ($1,9 \times 10^{-3}$ mole) de O-méthyl-4 phloracétophénone (X), dissous dans 3 cm³ de NaOH 1,5 N, sont additionnés de 500 mg ($3,5 \times 10^{-3}$ mole) de chlorure de benzoyle et laissés 2 heures sous agitation à température ambiante. Le milieu neutralisé avec HCl N est extrait par l'éther. L'extrait étheré, lavé à l'eau et concentré, donne une huile incristallisable qui est séchée sous vide avec P_2O_5 .

II-5-2-5- Dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII) -

L'huile précédemment obtenue (II-5-2-4) est mise en solution dans 5 cm³ de pyridine anhydre et additionnée de 2 g de KOH pulvérisés. Porté à 50°C, pendant 15 minutes, le milieu neutralisé avec HCl 2N donne une huile marron qui durcit après addition d'eau. Le précipité, essoré et lavé à l'eau, est cristallisé dans le méthanol puis dans le benzène : on obtient 167 mg de dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII) . Rendement : 30 %.

F = 170 - 172°C

Spectres UV , IR, de RMN, de masse (voir chapitre 1)

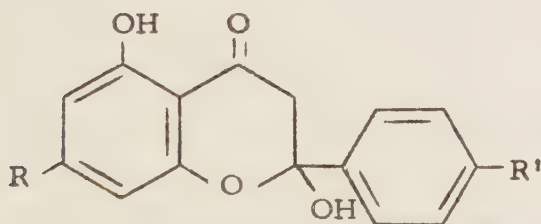
CHAPITRE III

SYNTHESES D'AUTRES HYDROXY-2 FLAVANONES

III-1- INTRODUCTION -

L'étude du composé naturel P_4 (dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone) ayant mis en évidence une structure nouvelle de composé flavonique, il était intéressant de synthétiser d'autres hydroxy-2 flavanones analogues afin, d'une part de vérifier notre hypothèse selon laquelle l'hémicétalisation des o-hydroxydibenzoylméthanones n'est possible que dans le cas de composés 2,6 dihydroxylés et, d'autre part d'accéder à des composés dont la présence éventuelle à l'état naturel pourrait être reconnue.

Nous avons donc tenté de généraliser les méthodes de synthèses utilisées pour la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (I) et obtenu les composés II , III et IV .



(I) : $R = OCH_3$ $R' = H$ (P_4)

(II) : $R = R' = H$

(III) : $R = OH$ $R' = H$

(IV) : $R = R' = OCH_3$

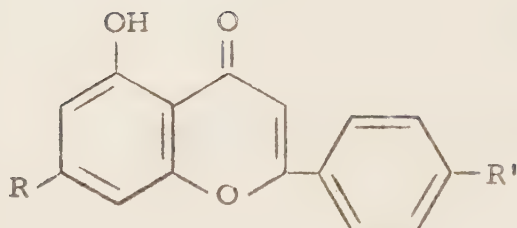
(V) : $R = R' = OH$

(VI) : $R = OGlc$ $R' = H$

Au cours d'une première partie, nous exposons les différentes tentatives de synthèse totale de ces composés. L'application intégrale du mode opératoire utilisé pour I ne nous ayant pas donné les résultats escomptés, nous avons été amenée à modifier principalement le milieu réactionnel utilisé pour la transposition de BAKER-VENKATARAMAN, et à employer successivement :

- la potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre à $50^\circ C$,
- la soude pulvérisée dans la pyridine anhydre à température ambiante,
- la soude pulvérisée dans le diméthylsulfoxyde à température ambiante.

La deuxième partie est consacrée au développement de quelques essais effectués pour obtenir les mêmes hydroxy-2 flavanones II , III et IV , par hydratation de l'hétérocycle des flavones correspondantes VIII , IX et X , suivant le mode opératoire appliqué avec succès à la tectochrysine (VII).



(VII) : $R = \text{OCH}_3$ $R' = \text{H}$

(VIII) : $R = R' = \text{H}$

(IX) : $R = \text{OH}$ $R' = \text{H}$

(X) : $R = R' = \text{OCH}_3$

(XI) : $R = \text{OGlc}$ $R' = \text{H}$

(XII) : $R = R' = \text{OH}$

Cette dernière méthode, efficace pour VIII, s'est cependant révélée peu satisfaisante dans le cas de la chrysine (IX) et de X.

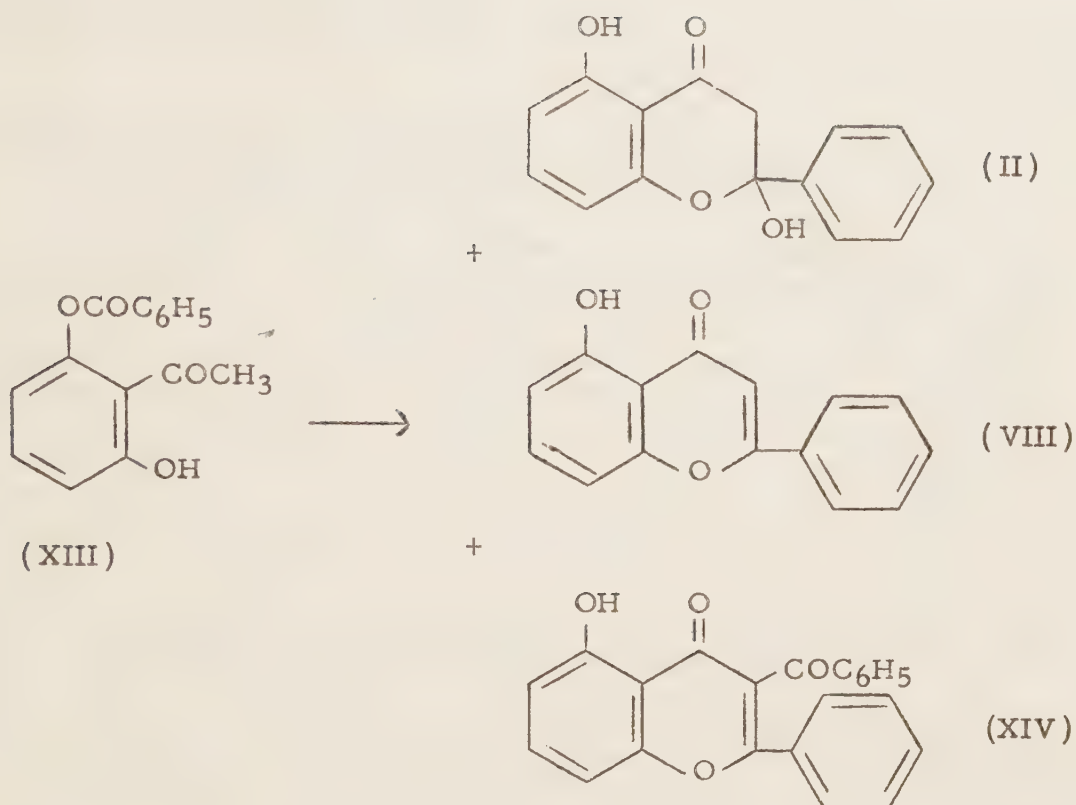
Enfin, la troisième partie retrace l'étude comparative des caractéristiques physiques et chimiques des hydroxy-2 flavanones synthétiques.

III-2- SYNTHESE TOTALE D'AUTRES HYDROXY-2 FLAVANONES -

Tout d'abord nous avons tenté d'appliquer rigoureusement la méthode employée dans le cas de la dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone (I) à la synthèse d'une autre hydroxy-2 flavanone : la dihydroxy-2, 5 flavanone (II), analogue la plus simple qui possède comme unique substituant le groupement hydroxyle en 5, indispensable à la formation des composés de ce type.

III-2-1- Transposition en présence de potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre -

Le composé I a été obtenu après transposition de la benzoyloxy-2 hydroxy-6 méthoxy-4 acétophénone en présence de potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre à 50°C pendant 15 minutes. Ce même traitement, appliqué à la benzoyloxy-2 hydroxy-6 acétophénone (XIII) préparée selon la méthode de BAKER (4), nous a donné, mais avec un mauvais rendement, la dihydroxy-2, 5 flavanone (II) difficilement séparée des hydroxy-5 et benzoyl-3 hydroxy-5 flavones formées (VIII) et (XIV).



Dans ces conditions opératoires il ne suffit donc pas d'effectuer la transposition de BAKER-VENKATARAMAN à partir de l'o-monobenzoate d'acétophénone pour éviter la formation de la benzoyl-3 flavone, comme nous l'avait laissé supposer les données de la littérature (voir chapitre II).

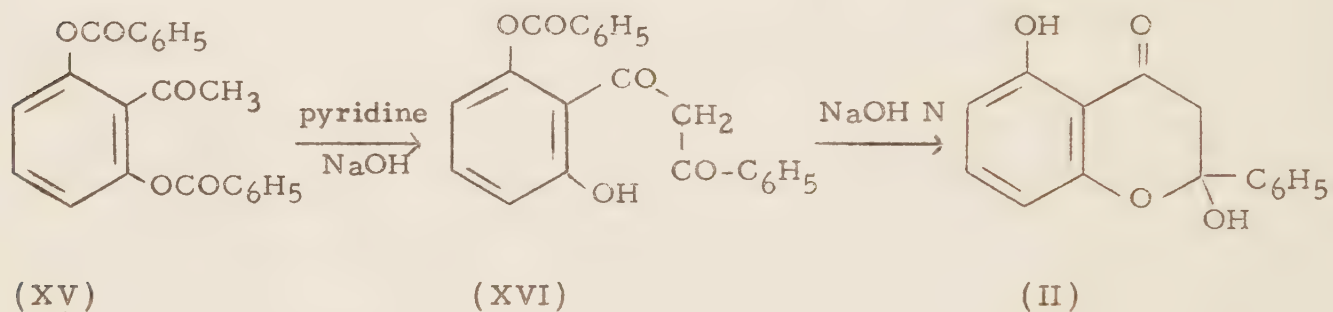
Cependant il faut noter que, plus récemment, LOOKER et coll. (59) ont réussi à synthétiser l'hydroxy-5 flavone avec de bons rendements, après traitement acide du produit de transposition de la dibenzoyloxy-2,6 acétophénone, sans révéler la présence de la benzoyl-3 hydroxy-5 flavone. Pour ce faire, ces auteurs ont effectué la transposition dans la pyridine à température ambiante, en présence de soude ou de potasse pulvérisées, et non à reflux en présence de carbonate de potassium anhydre, comme lors de la tentative antérieure (55) qui les avait conduits à la benzoyl-3 hydroxy-5 flavone essentiellement.

Après l'opération de transformation de BAKER-VENKATARAMAN, réalisée en présence de soude pulvérisée, ils ont isolé un produit qu'ils ont défini comme étant le dihydroxy-2,6 dibenzoylméthane (F = 154 - 155,5°C), intermédiaire théoriquement attendu, mais qui, selon nous, existe sous la forme cyclique dihydroxy-2,5 flavanone, non alors supposée. Toutefois, la différence de point de fusion observée avec notre échantillon de dihydroxy-2,5 flavanone (F = 130 - 132°C) obtenue à l'aide de la méthode utilisée auparavant pour synthétiser la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (I), nous a laissé douter de l'identité des deux produits.

Nous avons alors reproduit les conditions expérimentales utilisées par LOOKER, dans le but de déterminer la nature exacte du produit formé par transposition de la dibenzoyloxy-2,6 acétophénone.

III-2-2- Transpositions en présence de soude pulvérisée dans la pyridine anhydre à température ambiante -

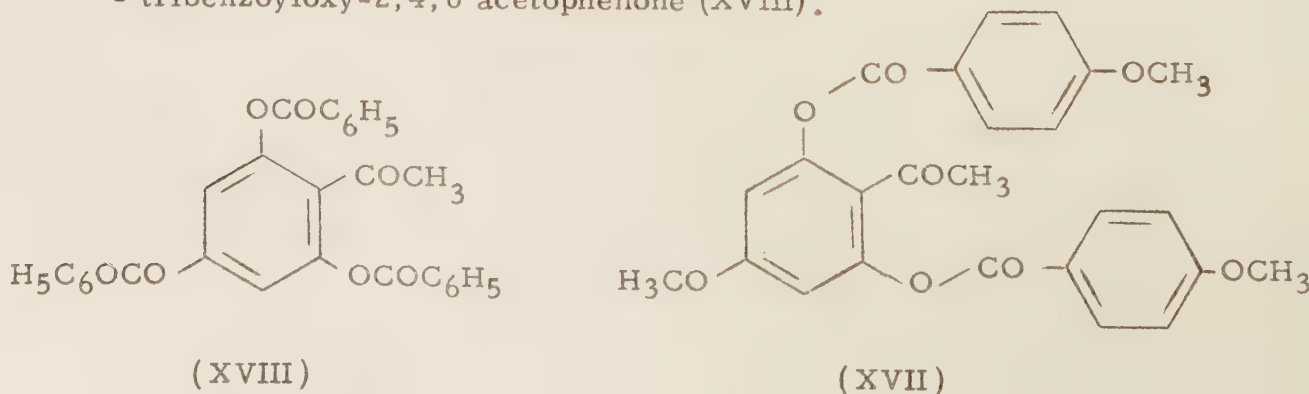
La dibenzoyloxy-2,6 acétophénone (XV), synthétisée puis transposée dans les conditions décrites par LOOKER (soude pulvérisée dans la pyridine anhydre à température ambiante pendant quatre heures), nous a conduite à un produit, fondant non pas à 155°C mais à 177°C, et que nous avons identifié au benzoyloxy-2 hydroxy-6 dibenzoylméthane (XVI), composé d'ailleurs isolé par ces auteurs après leur essai de transposition en présence de potasse au lieu de soude.



La saponification du produit XVI, par la soude normale, nous a finalement conduite, avec un bon rendement, à un composé dont le point de fusion, les spectres ultraviolet et infrarouge sont identiques à ceux du produit que nous avons précédemment synthétisé ; sa structure cyclique dihydroxy-2,5 flavanone (II) a ensuite été démontrée, comme pour les autres analogues, grâce aux spectrométries de masse et de résonance magnétique nucléaire.

La transposition de BAKER-VENKATARAMAN, réalisée à partir de la dibenzoyloxy-2,6 acétophénone (XV) dans le milieu modifié par LOOKER, nous a fourni un produit qui, après saponification, a donné la dihydroxy-2,5 flavanone (II) avec un bon rendement, sans formation de benzoyl-3 hydroxy-5 flavone. Nous avons alors envisagé d'effectuer dans ce même milieu la transposition des acétophénones totalement aroylées suivantes :

- dianisoyloxy-2,6 méthoxy-4 acétophénone (XVII),
- tribenzoyloxy-2,4,6 acétophénone (XVIII).



Dans le premier cas, nous avons obtenu mais avec un très mauvais rendement, la dihydroxy-2, 5 diméthoxy-4', 7 flavanone (IV), après une séparation laborieuse de l'hydroxy-5 diméthoxy-4', 7 flavone (X), produit essentiel de la réaction.

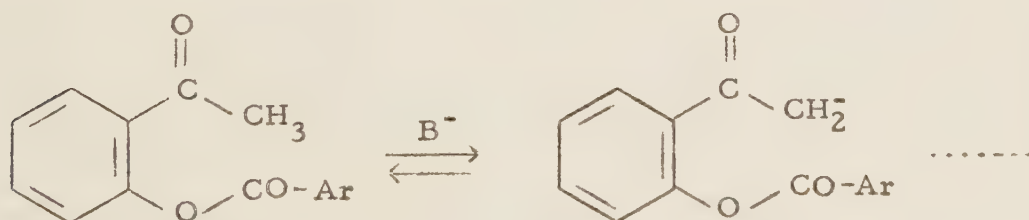
Dans le deuxième cas, le rendement s'est révélé tout aussi faible, et si nous avons pu mettre chromatographiquement en évidence la trihydroxy-2, 5, 7 flavanone (III) grâce à sa fluorescence blanc-jaunâtre en lumière ultra-violette (sur gel de silice) et à sa réaction colorée à la benzidine, nous n'avons pas pu la séparer de la chrysine (IX), formée en quantité prépondérante.

Afin d'accroître la vitesse de la réaction et d'éviter peut-être la formation spontanée de flavone en proportions majeures dans le milieu de transposition, nous avons modifié une nouvelle fois les conditions opératoires. Ainsi, les essais ultérieurs, réalisés en présence de diméthylsulfoxyde et non de pyridine, nous ont permis d'isoler ces deux dernières hydroxy-2 flavanones (III) (IV) avec de meilleurs rendements.

III-2-3- Transpositions en présence de soude pulvérisée dans le diméthylsulfoxyde à température ambiante -

Une investigation sur l'usage de différentes bases (K_2CO_3 , $NaNH_2$, KOH , $NaOH$...) et différents solvants (dioxanne, acétone, pyridine) dans la transformation de BAKER-VENKATARAMAN a été faite par DOYLE et coll. (5) ; ils ont montré que parmi les solvants choisis, la pyridine est le milieu le plus convenable et que les bases les plus fortes donnent les meilleurs rendements. Ces auteurs n'ont pas utilisé le diméthylsulfoxyde.

D'autre part, le mécanisme réactionnel qu'ils ont proposé (Figure 1, page 3) est celui d'une condensation intramoléculaire de Claisen catalysée par une base ; la nature intramoléculaire de la réaction a été ultérieurement prouvée (6).



La réaction est catalysée par la base B^- dont le rôle est d'engendrer le carbanion à partir du substrat ; c'est en vue de favoriser la formation de ce carbanion et par conséquent d'augmenter la vitesse de la réaction que nous avons pensé utiliser le diméthylsulfoxyde, solvant aprotique à forte constante diélectrique ($\epsilon = 46,6$).

Dans un tel solvant le carbanion n'est ni solvato, ni associé au cation, il est "libre" et de ce fait très réactif vis-à-vis des centres électrophiles .

En effet, B. TCHOUBAR (61) a montré que seuls certains solvants aprotiques polaires (diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, sulfolane, hexaméthylphosphortriamide) constituent des milieux dans lesquels les réactions provoquées par les anions sont très rapides. Ces solvants sont tous basiques, c'est-à-dire donneurs d'électrons et de ce fait ne forment pas d'associations de nature coordinative avec les anions. En conséquence, les interactions de ces derniers avec les molécules du solvant ne sont que de nature électrostatique. Par contre, ces solvants forment avec les cations de véritables complexes ; ainsi solvatés, ceux-ci ne sont que très faiblement attirés par les anions. Cet effet de solvation vient s'ajouter à l'effet de la constante diélectrique élevée qui rend le solvant dissociant, c'est-à-dire capable de rompre l'attraction électrostatique entre les ions. Ainsi donc, d'une part la très faible solvation et d'autre part la très faible attraction par les cations, qui eux sont fortement solvatés, font que l'anion est "libre" et de ce fait très réactif vis-à-vis de tous les centres électrophiles du substrat.

Par ces propriétés le diméthylsulfoxyde nous a semblé plus apte que la pyridine, solvant basique à constante diélectrique plus faible ($\epsilon = 12,4$), à permettre la transformation de BAKER-VENKATARAMAN .

Effectivement, les acétophénone totalement aroylées XVII et XVIII, traitées par la soude pulvérisée dans le diméthylsulfoxyde à température ambiante pendant seulement cinq minutes, nous ont donné respectivement la dihydroxy-2, 5 diméthoxy-4', 7 flavanone (IV) et la trihydroxy-2, 5, 7 flavanone (III), avec de bons rendements et sans aucune formation des flavones correspondantes.

Dans les deux derniers cas, la transformation de BAKER-VENKATARAMAN effectuée dans le diméthylsulfoxyde, par rapport aux méthodes précédentes, nous a apporté les améliorations suivantes :

- la vitesse de la réaction est considérablement accrue : le produit est obtenu au bout de cinq minutes au lieu des quatre heures qui étaient nécessaires dans les conditions de LOOKER (59);

- par rapport à la méthode initialement utilisée, nous évitons la synthèse parfois difficile d' o -monobenzoate d'acétophénone qui, rappelons le, avait été indispensable lors de la synthèse du composé I (P_4). Cette amélioration se révèle tout particulièrement intéressante dans le cas de la phloracétophénone, dont nous n'avons pas pu obtenir du tout le monobenzoate.

- Enfin, l'isolement des hydroxy-2 flavanones est facilité par l'absence des flavones correspondantes dans le milieu, le mélange de ces deux types de produits s'étant révélé particulièrement difficile à fractionner en espèces pures.

Autant que la synthèse totale des hydroxy-2 flavanones II , III et IV , il nous a semblé important de voir si l'hydratation de l'hétérocycle des flavones correspondantes VIII , IX et X était réalisable, comme elle l'avait été dans le cas de la tectochrysin (VII). En effet, une telle méthode, si elle se révélait généralisable, pourrait nous permettre de synthétiser une série d'hydroxy-2 flavanones à partir des flavones à notre disposition dans le laboratoire, ce qui ensuite faciliterait la mise en évidence éventuelle de ces composés, inconnus dans le règne végétal.

III-3- HYDRATATION DE L'HETEROCYCLE DES FLAVONES VIII , IX , X , XI et XII -

En vue d'obtenir les hydroxy-2 flavanones II , III , IV et V , nous avons envisagé d'appliquer aux flavones correspondantes le traitement déjà utilisé avec succès sur la tectochrysin (VII) : potasse pulvérisée dans la pyridine à reflux pendant quatre heures.

III-3-1- Essais d'hydratation de l'hydroxy-5 flavone (VIII) -

Dans les conditions décrites ci-dessus, l'ouverture de l'hétérocycle de l'hydroxy-5 flavone (VIII) s'est révélée plus facile que dans le cas de la tectochrysin (VII). En effet, contrairement à cette dernière, transformée seulement au reflux de la pyridine (115°C), nous observons déjà des traces de dihydroxy-2, 5 flavanone (II) à 60°C ; une augmentation progressive de la température jusqu'à 100°C, nous a permis de voir qu'alors la transformation est presque quantitative : seules des traces d'hydroxy-5 flavone subsistent. Possédant trop peu de flavone pour isoler les produits de la réaction, nous avons suivi son évolution par chromatographie sur couche mince, avec des témoins.

III-3-2- Essais d'hydratation de l'hydroxy-5 diméthoxy-4', 7 flavone (X) et de la trihydroxy-4', 5, 7 flavone (XII) -

Dans des conditions expérimentales analogues à celles de l'essai précédent, l'hydratation de l'hétérocycle des flavones X et XII n'a pas été observée ; celles-ci ont en effet été récupérées et cristallisées, même après une heure de traitement.

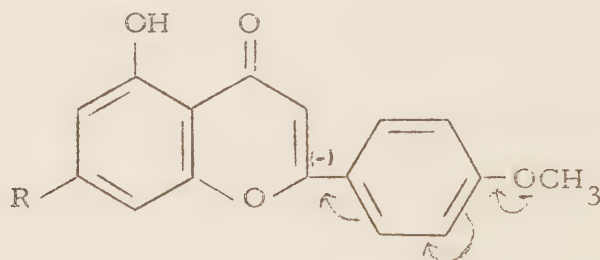
Nous avons alors tenté d'autres essais sur la flavone X , en opérant dans le système diéthylène glycol-soude aqueuse , en faisant varier la concentration de soude et la température d'expérience. A 120°C, en présence de soude 12,5 %, nous avons observé la rupture de l'hétérocycle de la flavone par l'apparition de O-méthyl-4 phloracétophénone et de phloracétophénone, alors qu'à des températures inférieures (100°C, 90°C, 80°C, 60°C), même en augmentant la concentration de soude , nous retrouvons uniquement la flavone de départ. Devant les résultats négatifs de ces nombreux essais, nous avons alors abandonné ce mode de synthèse du composé IV au profit de la synthèse totale.

III-3-3- Essais d'hydratation de la chrysin (IX) -

Traitée en présence de potasse pulvérisée dans la pyridine à reflux pendant dix minutes, la chrysin a donné un mélange composé de : faibles quantités de phloroglucinol et phloracétophénone, beaucoup de flavone non transformée et de trihydroxy-2, 5, 7 flavanone (III). Cette dernière a pu être repérée chromatographiquement sur couche mince de gel de silice grâce à sa fluorescence blanc-jaunâtre en lumière ultraviolette qui rappelle celle du composé P₄ (I). Le milieu, appauvri en chrysin par des cristallisations successives, a été ensuite chromatographié sur colonne de cellulose. Nous avons pu

ainsi isoler une très faible quantité de trihydroxy-2,5,7 flavanone (III), caractérisée par son comportement en lumière ultraviolette et son spectre de masse, mais seule la synthèse totale nous a permis d'obtenir suffisamment de ce composé pour le caractériser définitivement.

D'après les résultats obtenus pour les cinq composés précédents I, II, III, IV et V, il semble que la facilité d'hydratation de l'hétérocycle des flavones correspondantes VII, VIII, IX, X et XII, dépende du nombre, de la nature et de la position des substituants : facile dans le cas de l'hydroxy-5 flavone (VIII) et de l'hydroxy-5 méthoxy-7 flavone (VII), elle devient très difficile si le groupement méthoxyle est remplacé par un groupement hydroxyle (IX), et elle est impossible dans les cas où, en plus d'un hydroxyle en 5 et d'un hydroxyle ou méthoxyle en 7, existe un groupement hydroxyle ou méthoxyle en 4' (XII) (X). Par conséquent, dans nos conditions opératoires, les flavones possédant un phényle latéral simple peuvent être hydratés avec des rendements plus ou moins élevés, alors que l'existence d'un substituant (OH ou OCH₃) en 4' semble rendre impossible cette transformation. Il est vraisemblable que, dans ce dernier cas, l'apport d'électrons dû au groupement OCH₃ ou OH renforce la densité électronique du carbone 2 et rend plus difficile l'attaque de ce carbone par la base (OH⁻).



III-3-4- Essai d'hydratation de la glucosyl-7 chrysine (XI) -

Il était intéressant d'appliquer à la glucosyl-7 chrysine (XI) le précédent traitement d'hydratation des flavones. En effet, cette méthode permettrait l'accès éventuel au composé VI dont la structure cyclique est isomère de celle proposée par WILLIAMS pour le produit qu'il a isolé des feuilles de Malus (2) : dihydroxy-2,6 glucosyloxy-4 dibenzoylméthane. Selon notre hypothèse de cyclisation des dihydroxy-2,6 dibenzoylméthanes, le produit de WILLIAMS doit exister, en milieu neutre, sous la forme cyclique VI. A noter que, cet auteur nous ayant fait parvenir un échantillon de produit naturel, la mise en évidence du composé synthétique VI dans le produit de la réaction d'hydratation de XI devenait plus facile.

Toutefois, son instabilité dans un milieu alcalin, tel celui utilisé dans nos conditions expérimentales, risquait de ne pas permettre sa mise en évidence. En effet, contrairement à ce que nous avons observé pour toutes les hydroxy-2 flavanones synthétisées, WILLIAMS a constaté la coupure alcaline complète du composé naturel dans la potasse hydro-alcoolique 1 %, à température ambiante, au bout de 24 heures. Cependant, cette dernière réaction semblant être relativement lente, nous avons pensé pouvoir limiter la coupure alcaline du produit VI, éventuellement formé dans le milieu réactionnel, en effectuant rapidement les

différentes opérations nécessaires à son isolement.

Ainsi, après un traitement en présence de potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre à reflux pendant dix minutes, la glucosyl-7 chrysine (XI) a donné un mélange de composés identifiés par référence à des témoins en chromatographie sur couche mince de gel de silice et de cellulose. Nous avons mis en évidence la formation des produits de coupure : phloroglucinol et phloracétophénone et également de chrysine et de trihydroxy-2,5,7 flavanone (III), produit de déglucosylation de la dihydroxy-2,5 glucosyloxy-7 flavanone (VI) aussi présente. Cette dernière a pu être caractérisée grâce à son comportement chromatographique identique à celui du témoin de WILLIAMS :

- mêmes R_f en chromatographie sur couche mince de gel de silice ou de cellulose dans différents solvants,
- même fluorescence blanche en lumière ultraviolette (350 nm), mais uniquement dans le cas des chromatographies sur couche mince de gel de silice,
- même coloration rouge-orangé qui apparaît immédiatement après vaporisation de benzidine bis-diazotée sur les chromatogrammes.

Ainsi, au moyen des seuls tests chromatographiques, mais cependant sans ambiguïté, nous avons identifié au produit de WILLIAMS un des produits obtenus à la suite du traitement de la glucosyl-7 chrysine dans les conditions d'obtention des hydroxy-2 flavanones à partir des flavones.

Donc, d'une part le mode de synthèse et d'autre part le comportement en lumière ultraviolette, tout à fait analogues à ceux des hydroxy-2 flavanones synthétiques, sont en faveur de la forme cyclique VI pour le composé de WILLIAMS.

III-4- ETUDE COMPARATIVE DES CARACTERISTIQUES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DES HYDROXY-2 FLAVANONES -

Les procédés d'études analytiques tels que la chromatographie, les spectrométries ultraviolette et infrarouge, représentent des moyens d'approche très précieux pour la détermination de structure de composés nouveaux ; mais seules les techniques plus récentes de spectrométries de masse et de résonance magnétique nucléaire nous ont permis d'apporter des preuves définitives de la structure nouvelle, hydroxy-2 flavanone, du composé P_4 . Dans le cas des analogues synthétiques, nous avons également utilisé chacune de ces méthodes, dans le but d'une part de confirmer la structure proposée et d'autre part d'essayer de définir des caractéristiques susceptibles de faciliter à l'avenir la mise en évidence de composés de ce type.

III-4-1- Comportement chromatographique -

Parce qu'elle rappelait celle du précurseur de la série (P_4), la fluorescence blanche ou blanc-jaunâtre, à 350 nm, de toutes les hydroxy-2 flavanones synthétisées, a permis de mener à bien leur isolement. Cette fluorescence est détectée uniquement sur les chromatogrammes réalisés sur couche mince de gel de silice ; dans le cas où le support est la cellulose, les hydroxy-2 flavanones apparaissent en noir à cette même longueur d'onde.

En chromatographie sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle (9:1), elles ont un R_f légèrement inférieur à celui des flavones correspondantes qui apparaissent en noir en lumière ultraviolette (350 nm).

Sur les chromatogrammes révélés par la benzidine bis-diazotée, les hydroxy-2 flavanones donnent une coloration rouge-violacé ou rouge-orangé, immédiatement après vaporisation de ce réactif, ce qui permet également de les différencier des flavones qui apparaissent alors faiblement en orangé, cette coloration étant accentuée par une vaporisation ultérieure de carbonate de sodium 10 %.

Il faut remarquer que la coloration intense, observée dans le cas des hydroxy-2 flavanones I, II, III et IV, serait beaucoup plus faible dans le cas d'analogues possédant des substituants soit en ortho soit en para des groupements hydroxyles phénoliques libres, substituants qui empêcheraient alors la réaction de copulation avec la benzidine bis-diazotée.

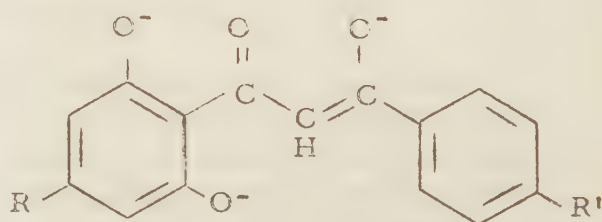
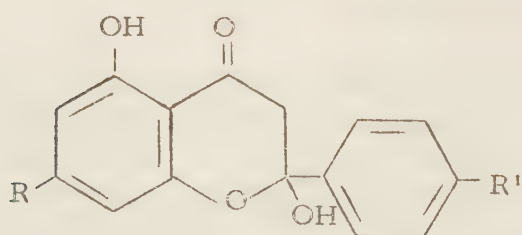
L'ensemble de ces caractéristiques chromatographiques a été particulièrement utile lors de nos opérations de synthèse.

III-4-2- Etude des spectres ultraviolets -

Pour tous les dérivés flavoniques I, II, III, IV et VI, en solution éthanolique, la présence de l'important maximum d'absorption entre 270 et 290 nm (Bande II) et de l'inflexion ou la très faible absorption vers 330 nm, traduit l'existence d'un système où le noyau B n'est pas conjugué avec le carbonyle.

L'addition de chlorure d'aluminium provoque un déplacement bathochrome de la bande II de 14 à 21 nm, dû à la chélation de l'ion Al^{3+} par le carbonyle en 4 et l'hydroxyle en 5. Un tel effet sera évidemment observé pour toutes les hydroxy-2 flavanones puisque le groupement hydroxyle en 5 est indispensable à leur formation.

L'addition de soude provoque l'apparition d'un pic d'absorption important, entre 360 et 390 nm, attribuable à l'apparition d'un système conjugué entre le groupement carbonyle et le phényle latéral. Ce chromophore provient, comme nous l'avons vu (I-2-8), de l'ouverture de l'hétérocycle en β -hydroxychalcone.



Une étude plus poussée des spectres ultraviolets, en fonction du pH, (Figures 5, 6, 7, pages 50, 51, 52) nous permet de voir que cette transformation a lieu à partir de pH 10 environ. Aux pH moins élevés, l'évolution des spectres ultraviolets doit être due à l'ionisation, selon leur pK, des différentes fonctions hydroxyles de la molécule.

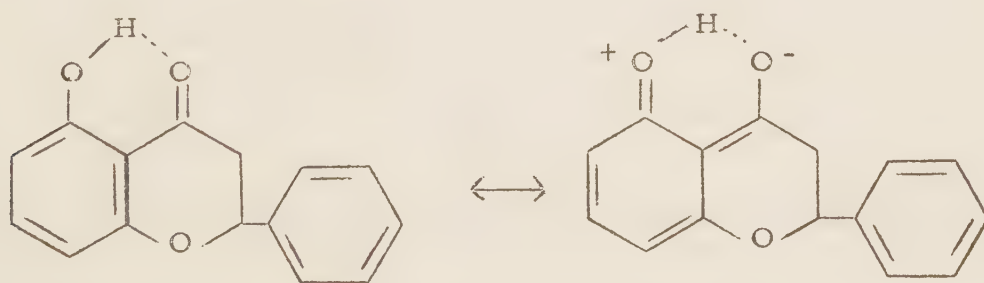
De plus, la preuve de l'énolisation possible du composé I est apportée par le spectre de résonance magnétique nucléaire du dérivé triméthylsilylé détaillé en I-2-4.

III-4-3- Etude des spectres infrarouges -

Nous avons utilisé la technique d'examen à l'état solide par pastillage dans le bromure de potassium. Notre étude porte essentiellement sur le groupement carbonyle.

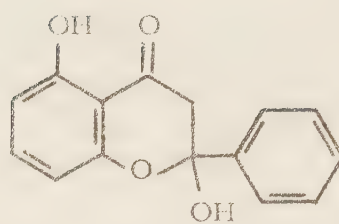
Nous savons que la fréquence C=O libre (cétone aliphatique saturée) se situe vers 1715 cm^{-1} et se déplace vers de plus basses valeurs, par allongement de la liaison, lors de toute participation de la fonction entre autre: à une liaison hydrogène, à un équilibre céto-énolique ou à une conjugaison avec une double liaison (62) (63).

Ainsi, dans le cas de la flavanone ne possédant aucun substituant, la conjugaison avec le noyau A abaisse la fréquence C=O vers 1685 cm^{-1} (64) (65), et cette valeur diminue jusqu'à 1650 cm^{-1} pour les hydroxy-5 flavanones (65) (66) (67), par suite de la formation d'un cycle hexagonal par liaison hydrogène; il y a alors résonance entre les formes suivantes :



D'autre part, WAGNER et coll. (6) signalent pour le C=O chélaté des o-hydroxydibenzoylméthanones une fréquence plus basse variant de 1600 à 1630 cm^{-1} .

Par conséquent, dans le cas de nos composés, la bande observée entre 1640 et 1645 cm^{-1} correspond à celle des hydroxy-5 flavanones et apporte donc un argument de plus en faveur de la structure cyclique dihydroxy-2,5 flavanone proposée.



(II)

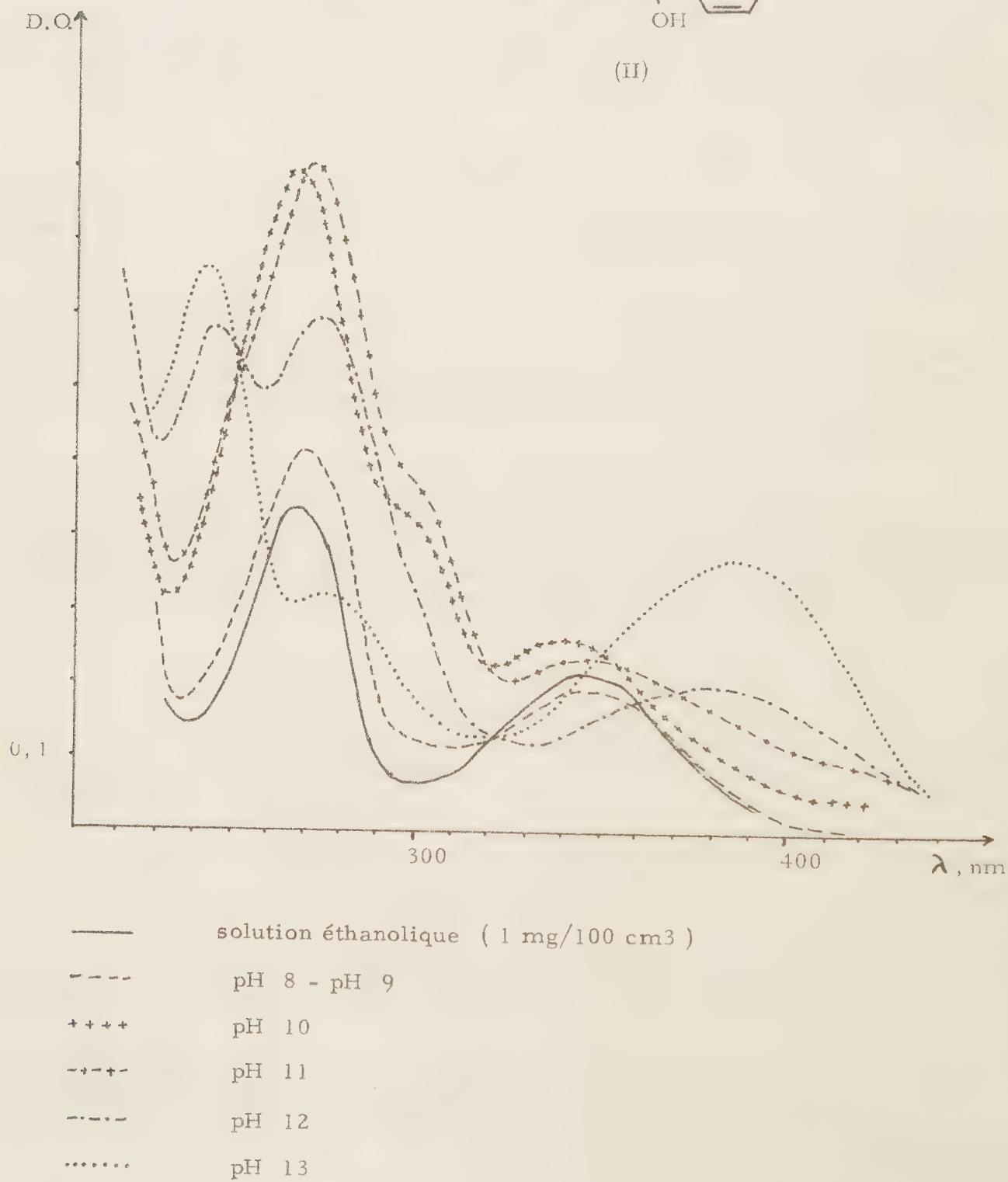


Figure 5

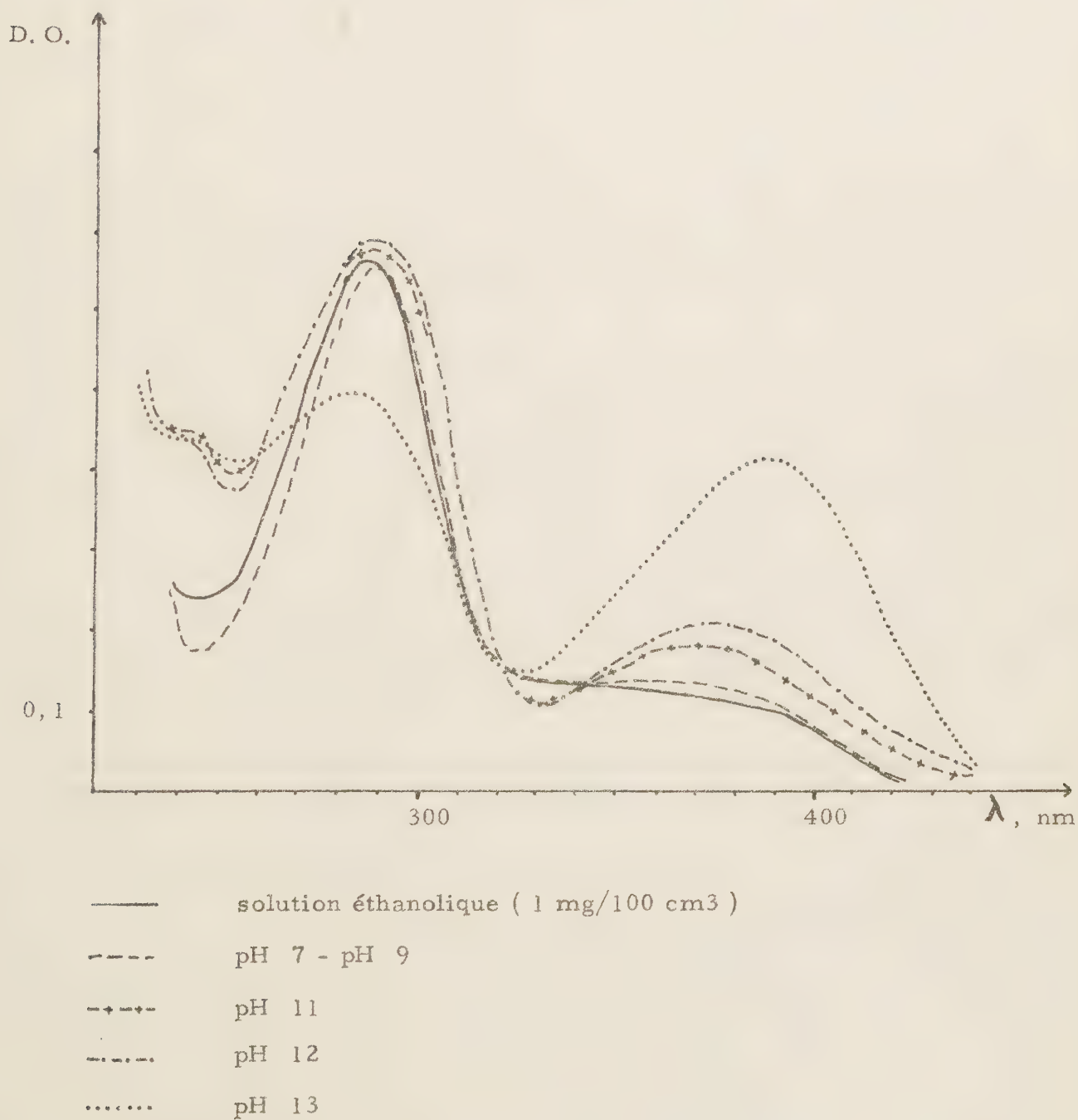
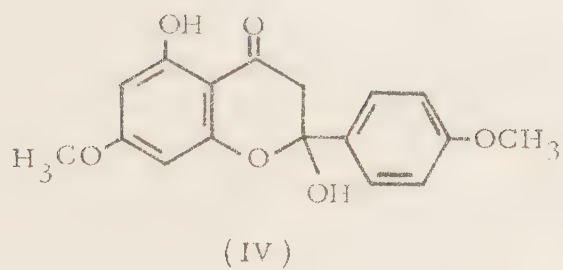
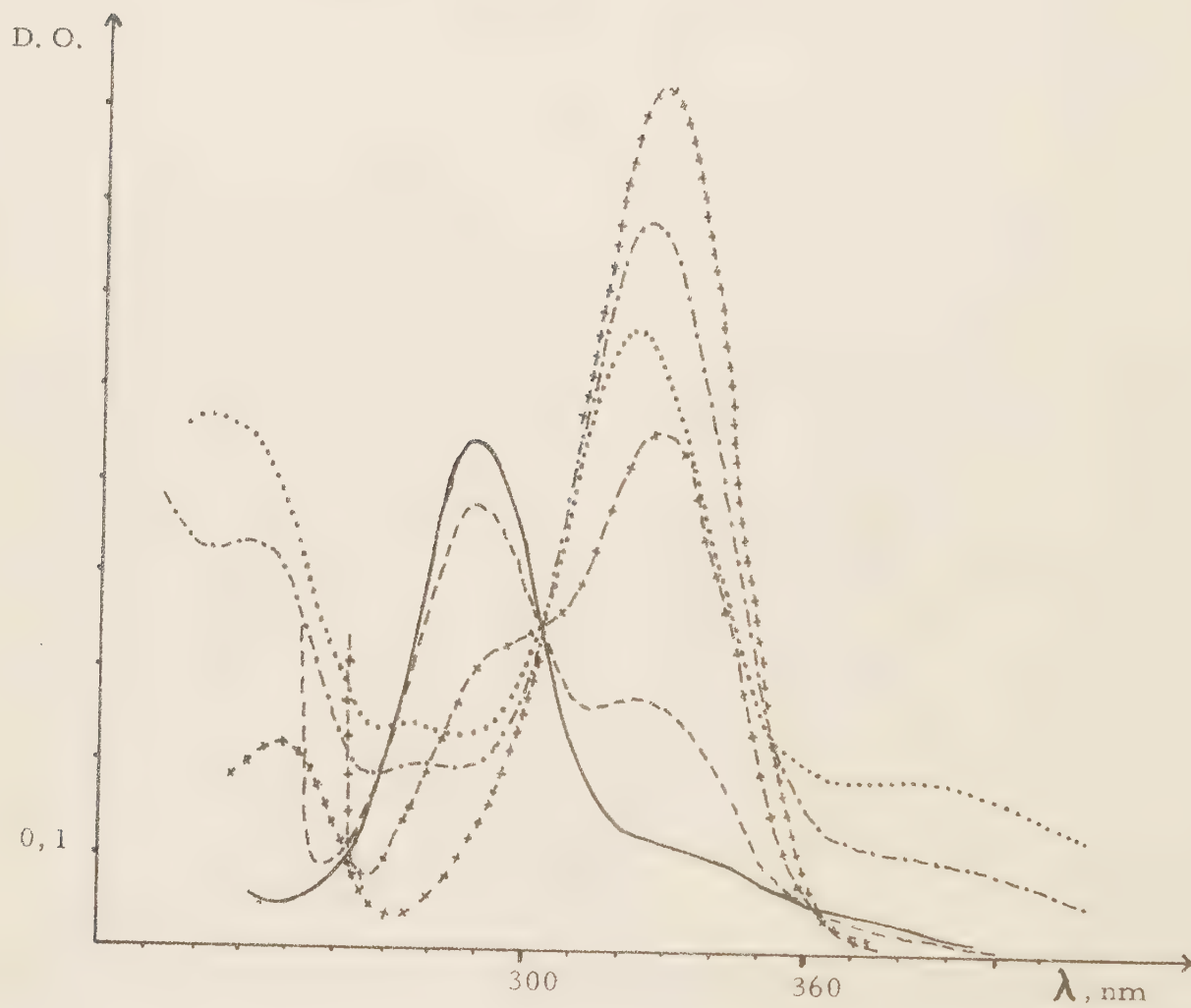
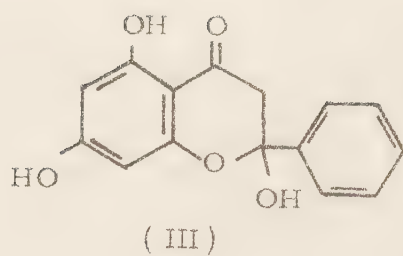


Figure 6



- solution éthanolique (1 mg/100 cm³)
- pH 6
- +- pH 7
- +++ pH 8 - pH 10
- .- pH 12
- pH 13

Figure 7

III-4-4- Etude des spectres de masse -

L'étude des spectres de masse des composés I, II, III, IV, nous a encore permis de prouver leur structure hydroxy-2 flavanone, essentiellement par la présence des pics de fragmentation E (M-17) et D (M-noyau B).

En effet, divers auteurs (68) (69) (26) ont montré que le système non aromatique des flavanones, par rupture en α de l'oxygène hétérocyclique, conduit à des ions benzopyrylium caractéristiques, très stables;

- d'une part, par la perte du proton en 2 selon le mécanisme (b) (voir Figure 8, page 54), pour donner le pic M-1,

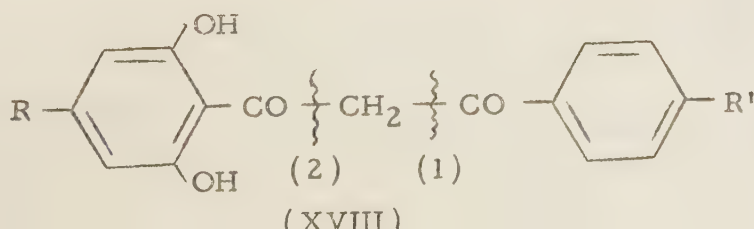
- d'autre part, par la perte du noyau B par le mécanisme (a).

Dans le cas des hydroxy-2 flavanones, le proton en 2 étant remplacé par un hydroxyle, nous trouvons le pic M-17 (E), à la place du pic M-1, et le pic M-noyau B (D) qui proviennent de ces mêmes mécanismes. L'ion E, représentant 30 à 50 % du pic moléculaire, démontre l'importance de ce mode de fragmentation ainsi que la stabilité de l'ion formé.

En plus de ces fragmentations, comme pour les flavanones, une rupture de Diels-Alder doit conduire théoriquement aux ions A et B, les substituants ayant une grande influence sur l'intensité relative des pics correspondants. Ainsi, pour les flavanones (69) ne possédant pas de substituants oxygénés sur le cycle B, le pic A est considérablement plus important que le pic B; par contre, s'il existe un méthoxyle sur le cycle B, l'inverse se produit.

Pour les hydroxy-2 flavanones étudiées, nous notons toujours la présence du pic A. Par contre, le pic B n'existe pas pour les composés ayant un phényle latéral simple (I, II et III), alors qu'il pourrait correspondre au pic $m/e = 150$ observé pour la dihydroxy-2,5 diméthoxy-4',7 flavanone (IV); dans ce dernier cas, comme pour les flavanones, l'ion B serait stabilisé par le méthoxyle en 4'.

De plus, dans tous les spectres apparaît un pic très important, attribuable au noyau B ($m/e = 105$ pour un phényle latéral simple et $m/e = 135$ pour le composé possédant un méthoxyle en 4'), et qui représente le pic de base pour 3 d'entre eux. Nous pensons que ce pic pourrait provenir de la décomposition immédiate de l'ion B, rendu très instable par la présence du groupement hydroxyle, en l'ion C. Cependant, il faut noter que l'ion C pourrait aussi provenir de la forme isomère dibenzoylméthane XVIII, par la rupture 1 en α du groupement carbonyle proche du phényle latéral, le pic A pouvant d'ailleurs lui aussi provenir de cette même structure par la coupure 2.



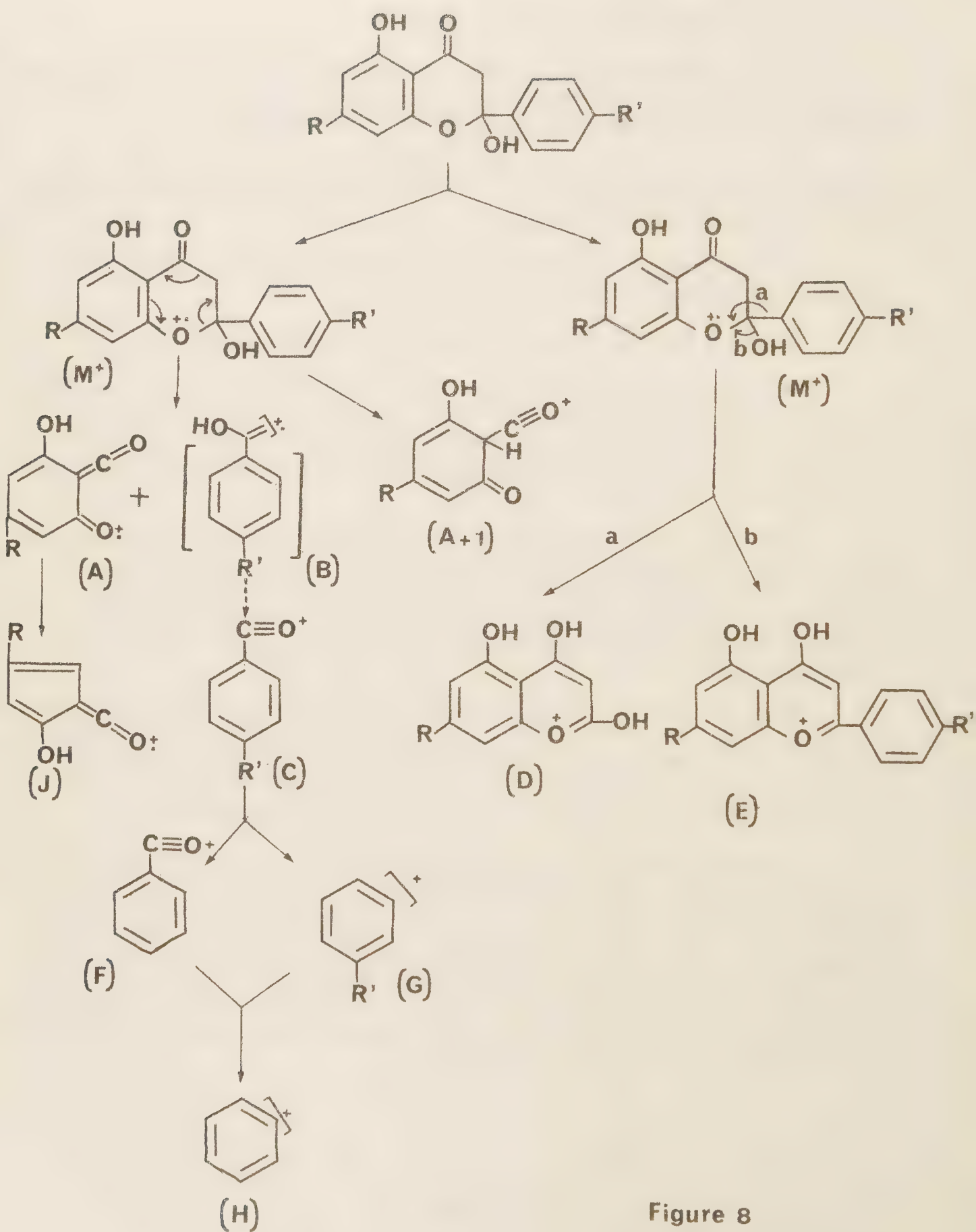


Figure 8

En plus des ions provenant directement de la rupture de l'ion moléculaire existent des ions de masse plus faibles. C'est ainsi que les ions A et C donnent lieu à des fragmentations qui dépendent de la nature des substituants des cycles A et B :

- l'ion A, par perte d'oxyde de carbone, donne l'ion J,
- l'ion C, par perte d'oxyde de carbone, donne l'ion G, et, par perte du groupement méthoxyle, donne l'ion F ; l'un et l'autre de ces deux ions pouvant conduire à l'ion H.

III-4-5- Etude des spectres de résonance magnétique nucléaire -

La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire, plus que les autres méthodes d'analyse, nous a permis de démontrer de manière irréfutable la structure hydroxy-2 flavanone du composé F₄.

En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre I, la forme cyclique supposée à partir du spectre enregistré dans le deutérochloroforme a été démontrée grâce aux essais réalisés dans l'acétone deutériée, à -60°C.

A partir des hydroxy-2 flavanones synthétisées, une étude comparée des différents spectres enregistrés dans des conditions analogues nous a ensuite permis de confirmer la forme cyclique de ce type de composés.

Pour l'ensemble des spectres nous étudions successivement les trois groupes de signaux caractéristiques du noyau A, du noyau B et de l'hétérocycle.

III-4-5-1- Protons aromatiques du noyau B (aryle latéral) -

Contrairement aux flavanones (34) (70) qui donnent pour les cinq protons du noyau B non substitué un seul signal étroit vers 7,42 ppm, les hydroxy-2 flavanones I, II et III, également non substituées sur le phényle latéral, donnent de manière analogue aux flavones, deux groupes de signaux mal résolus. Le système trop complexe obtenu ne peut être analysé complètement. Cependant, ces deux groupes de signaux distants de plus de 10 cps correspondent à des atomes différents, la constante de couplage la plus élevée entre protons aromatiques étant $J_{ortho} = 8 \text{ à } 9 \text{ cps}$.

L'intégration de la courbe montre que l'un des multiplets correspond à 2 protons et l'autre à 3 protons.

Une étude faite par MASSICOT et coll. (34), à partir de flavones substituées sur le noyau B, a permis de démontrer que ces multiplets sont dus respectivement aux protons 2', 6' et 3', 4', 5'.

Dans le cas du composé IV, le noyau B substitué en 4' par un méthoxyle donne un ensemble plus simple de deux doublets présentant un couplage ortho de 8 cps. La présence de ce substituant se traduisant par un blindage beaucoup plus prononcé en ortho qu'en méta (34), les déplacements chimiques de 7,55 ppm et 6,87 ppm peuvent être attribués respectivement aux protons 2', 6' et 3', 5'.

Les déplacements chimiques des protons du noyau B sont peu modifiés par les changements de solvant : chloroforme, acétone, diméthylsulfoxyde ou pyridine deutériés, ainsi que par des changements de température de 0°C à -60°C.

III-4-5-2- Protons aromatiques du noyau A -

Comme pour les flavanones de type phloroglucique (70), c'est-à-dire dihydroxy-5, 7 ou hydroxy-5 méthoxy-7, les protons 6 et 8 des hydroxy-2 flavanones I, III et IV, apparaissent sous forme d'un singulet. Pour le composé II ne possédant pas de substituant en 7, ils sont équivalents mais donnent un doublet avec le couplage ortho de 8 cps avec le proton en 7.

Les déplacements chimiques des protons du noyau A sont, comme ceux du noyau B, très peu modifiés par des changements de température ou de solvant.

III-4-5-3- Protons de l'hétérocycle -

Pour le composé P₄ (I), l'attribution exacte des signaux restant après le repérage facile des protons des cycles A et B n'a pu être définitivement faite qu'à la suite d'une étude de l'ensemble des spectres enregistrés dans le deutéro-chloroforme, à température ordinaire et dans l'acétone deutériée, à -60°C.

La trop faible solubilité des hydroxy-2 flavanones dans le deutéro-chloroforme a limité l'usage de ce solvant à l'analogue II, lequel, tout comme le composé I, donne, en plus des protons des cycles A et B, un seul signal aigu à 3 ppm (2 protons) qui nous avait permis de supposer une forme cyclique flavanone, avec un échange conformationnel rapide entre formes cyclique et ouverte de la molécule.

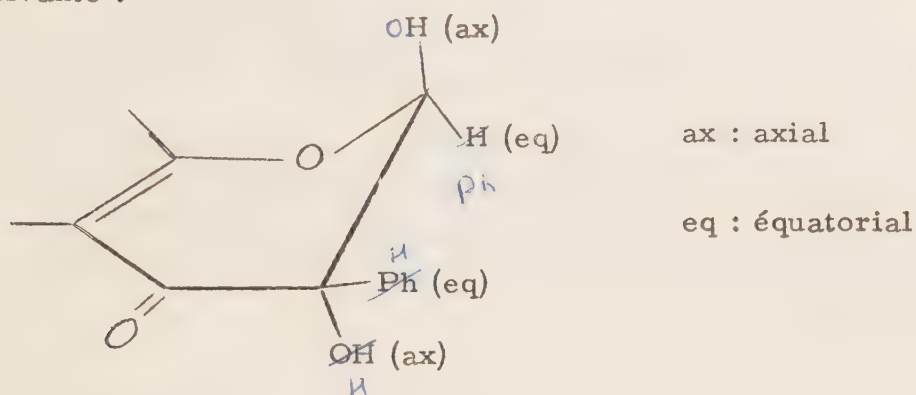
Dans l'acétone deutériée, à -60°C, ce signal transformé en un quadruplet, ainsi que l'apparition d'un doublet correspondant au proton de l'hydroxyle en 2 couplé avec le proton H-3 axial, ont ensuite apporté une justification à l'hypothèse précédemment formulée. En effet, à -60°C l'échange conformationnel devenu pratiquement nul laisse apparaître les couplages caractéristiques de la configuration 'demi-chaise' de l'hétérocycle des flavanones. Ainsi les hydroxy-2 flavanones II, III et IV donnent toutes un ensemble de signaux que nous pouvons décomposer de la manière suivante :

- un doublet entre 2,87 et 3,08 ppm correspondant au proton H-3 équatorial et présentant le couplage gem de 17 cps avec le proton H-3 axial,

- un quadruplet entre 3,32 et 3,53 ppm correspondant au proton H-3 axial et présentant d'une part, le couplage gem de 17 cps avec le proton H-3 équatorial et d'autre part, un couplage de 2 à 3 cps avec le proton de l'hydroxyle OH-2 axial,

- un doublet entre 7,07 et 7,19 ppm correspondant au proton de OH-2, avec le couplage trans-diaxial de 2 à 3 cps avec le proton H-3 axial.

Le système de couplage ABX, habituellement observé pour les flavanones, remplacé dans le cas de nos composés par le système précédemment décrit, ne peut provenir que d'une structure hydroxy-2 flavanone dont l'hétérocycle a la configuration suivante :

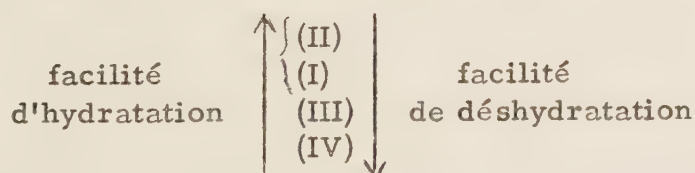


III-5- DESHYDRATATION DES HYDROXY-2 FLAVANONES I, II, III et IV -

Nous avons effectué une étude chromatographique comparée de la déshydratation acide des hydroxy-2 flavanones synthétiques I, II, III et IV. Traités par l'acide acétique RP à température ambiante puis à 50°C, en aucun cas ces différents composés n'ont donné les flavones correspondantes. Les solutions acétiques, portées alors à reflux pendant une minute, nous ont permis de voir que la transformation en flavone est importante pour le composé IV, plus faible pour le composé III, à l'état de traces pour le composé II et nulle pour le composé I. Le reflux, poursuivi pendant cinq minutes a provoqué les transformations totale du composé IV, presque complète du composé III, les composés I et II semblant déshydratés dans des proportions voisines mais beaucoup moins importantes que celles des composés III et IV.

Après refroidissement, une goutte d'acide sulfurique RP ajoutée dans les différents milieux a provoqué la déshydratation totale de toutes les hydroxy-2 flavanones.

Ces résultats sont tout à fait en accord avec ceux obtenus pour la réaction inverse d'hydratation des flavones : les flavones les plus facilement hydratées correspondent aux hydroxy-2 flavanones les plus difficilement déshydratées.



III-6- CONCLUSION -

A partir de dihydroxy-2,6 acétophénonnes totalement aroylées, la transposition de BAKER-VENKATARAMAN réalisée en présence de soude pulvérisée dans la pyridine ou le diméthylsulfoxyde, nous a permis d'obtenir directement les hydroxy-2 flavanones correspondantes : l'hémicétalisation

des dihydroxy-2,6 dibenzoylméthanés théoriquement attendus s'effectuant donc spontanément dans le milieu opératoire.

Les hydroxy-2 flavanones non substituées sur le noyau B ont également été obtenues par hydratation de l'hétérocycle des flavones correspondantes mais avec des rendements plus ou moins bons.

Toutes les preuves apportées pour démontrer la structure cyclique du composé naturel P₄ (dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone) : propriétés spectrales (IR, UV, de RMN, de masse) et déshydratation acide, ont été confirmées par des études analogues faites sur les hydroxy-2 flavanones synthétiques.

III-7- PARTIE EXPERIMENTALE -

III-7-1- Synthèse des acétophénones aroylées -

III-7-1-1- Benzoyloxy-2 hydroxy-6 acétophénone (XIII) -

A 3 g (2×10^{-2} mole) de dihydroxy-2,6 acétophénone, dissous dans 15 cm³ de NaOH 1,5N et mis sous agitation, sont additionnés peu à peu 3 g (2×10^{-2} mole) de chlorure de benzoyle. Un précipité blanc apparaît immédiatement. Au bout de 2 heures le milieu dilué est neutralisé par HCl 4N et le précipité est essoré, lavé à l'eau puis à l'alcool froid pour éliminer l'acide benzoïque formé. Après cristallisation dans le méthanol on obtient 3,3 g de benzoyloxy-2 hydroxy-6 acétophénone. Rendement : 60 %.

F = 99 - 100°C

Analyse	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	Calc. %	C 70,30	H 4,72
		Tr.	70,22	4,74

III-7-1-2- Dibenzoyloxy-2,6 acétophénone (XV) -

A partir de 20 g (0,13 mole) de dihydroxy-2,6 acétophénone la technique de LOOKER (59) a conduit à 36 g (0,10 mole) de dibenzoyloxy-2,6 acétophénone. Rendement : 76 %.

F = 103 - 105°C (Litt. F = 102 - 103°C (59))

III-7-1-3- Tribenzoyloxy-2,4,6 acétophénone (XVIII) -

2,5 g ($1,5 \times 10^{-2}$ mole) de phloracétophénone, séchés sous vide à chaud, dissous dans 20 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 10 cm³ ($8,5 \times 10^{-2}$ mole) de chlorure de benzoyle et placés au bain-marie bouillant pendant 1 heure. Le milieu est ensuite versé sur un mélange de glace et d'eau et additionné de HCl 12N jusqu'à pH $\simeq$ 7. Il se forme une huile qui est extraite par l'acétate d'éthyle. Cet extrait est lavé 2 fois avec une solution saturée de NaHCO₃ pour enlever l'acide benzoïque formé, puis à l'eau jusqu'à neutralité. L'acétate d'éthyle est évaporé sous vide ; l'huile obtenue, reprise par l'alcool, donne naissance à 3 g de tribenzoyloxy-2,4,6 acétophénone. Rendement : 64 %.

F = 116 - 118°C (Litt. F = 117 - 118°C (71))

III-7-1-4- Dianisoyloxy-2,6 méthoxy-4 acétophénone (XVII) -

500 mg (2×10^{-3} mole) de O-méthyl-4 phloracétophénone, dissous dans 6 cm³ de pyridine anhydre et mis sous agitation, sont additionnés de 1,5 g (9×10^{-3} mole) de chlorure d'anisoyle fraîchement distillé. Un précipité blanc apparaît immédiatement. Au bout de 90 minutes le milieu est versé sur un mélange de glace et d'eau puis additionné de HCl 12N jusqu'à pH $\simeq$ 7. Il se forme une huile qui durcit peu à peu. Le précipité essoré, lavé à l'eau

puis cristallisé dans le méthanol, donne naissance à 900 mg de dianisoyloxy-2,6 méthoxy-4 acétophénone. Rendement : 75 %.

F = 128 - 130°C

Analyse	$C_{25}H_{22}O_8$	Calc. %	C 66,66	H 4,88
		Tr.	66,21	4,91

III-7-2- Synthèse totale des hydroxy-2 flavanones II, III et IV -

III-7-2-1- Dihydroxy-2,5 flavanone (II) -

a) 1 g de benzoxyloxy-2 hydroxy-6 acétophénone (XIII) est dissous dans 15 cm³ de pyridine anhydre et additionné de 4 g de KOH pulvérisés. Le mélange, porté à 50°C pendant 10 minutes, est ensuite versé sur un mélange de glace et d'eau puis neutralisé par HCl 4N. On obtient une solution d'aspect blanc laiteux qui, après dilution, donne un produit solide filtrable. Ce précipité essoré et lavé à l'eau est repris par le méthanol. Une première cristallisation permet d'isoler la benzoyl-3 hydroxy-5 flavone (XIV).

F = 176 - 178°C (Litt. F = 177°C (72) (55))

Après évaporation d'une partie du méthanol une deuxième cristallisation donne naissance à l'hydroxy-5 flavone (VIII) identifiée par son point de fusion et son spectre IR.

F = 153 - 156°C (Litt. F = 152 - 155°C (59))

Les eaux-mères de cristallisation sont concentrées à sec puis reprises par le cyclohexane bouillant ; celui-ci extrait la dihydroxy-2,5 flavanone (II). On obtient ainsi 115 mg de dihydroxy-2,5 flavanone. Rendement : 10 % .

F = 127 - 130°C

Les opérations ont été conduites grâce à la chromatographie sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle-essence C (8:1:1).

Composés	Révélation en UV (350 nm)	Réactions à la benzidine bis diazotée	R _f
Benzoyl-3 hydroxy-5 flavone (XIV)	jaune-orangé	orangé faible(+ Na ₂ CO ₃ 10%)	0,54
Hydroxy-5 flavone (VIII)	noir	orangé (+Na ₂ CO ₃ 10%)	0,77
Dihydroxy-2,5 flavanone (II)	fluorescence blanc-jaunâtre	rouge-orangé	0,65

b) 10 g de dibenzoyloxy-2,6 acétophénone (XV), dissous dans 80 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 11 g de NaOH pulvérisés (les pastilles de NaOH sont broyées dans l'éther anhydre qui est ensuite évaporé sous vide). Laisseé pendant 4 heures sous agitation, à température ambiante, le milieu est versé sur un mélange glace et eau ($\simeq$ 500 cm³) contenant 85 cm³ d'HCl 12N (pH $\simeq$ 6). Un précipité jaune-orangé fin apparaît peu à peu ; essoré et lavé à l'eau, il est cristallisé dans un mélange cyclohexane-acétone ($\simeq$ 1:2). On obtient 3 g d'un produit jaune en aiguilles, identifié au benzoyloxy-2 hydroxy-6 dibenzoylméthane (XVI) dont un échantillon nous a été transmis par LOOKER (59) :

- spectres IR identiques,
- pas d'abaissement du point de fusion des deux échantillons mélangés.

Rendement : 33 %.

F = 175 - 177°C (Litt. F = 177,5 - 178,5°C (59))

-Saponification du benzoyloxy-2 hydroxy-6 dibenzoylméthane (XVI) -

1,5 g de benzoyloxy-2 hydroxy-6 dibenzoylméthane (XVI) sont traités par 100 cm³ de NaOH N, pendant 15 minutes, à température ambiante. Le milieu, neutralisé à froid avec HCl 2N, donne un précipité floconneux orangé qui, essoré, lavé à l'eau, séché puis cristallisé dans le cyclohexane, conduit à 800 mg de dihydroxy-2,5 flavanone (II). Rendement : 80 %.

F = 129 - 131°C

Analyse	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	Calc. %	C 70,30	H 4,72
		Tr.	70,10	4,57

Spectres UV -

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 270 nm (log ξ = 3,80) ; 350 nm (log ξ = 3,63)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH/AlCl}_3}$: 290 nm ; 380 nm

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH/NaOH}}$: 277 nm ; 365 nm

Spectre IR -

$\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$: 1645 cm⁻¹

Spectre de masse -

Fragmentations (voir Fig. 8 p. 54)	m/e
M ⁺	256 (31 %)
E	239 (13 %)
D	179 (4 %)
A + 1	137 (22 %)
A	136 (1 %)
C	<u>105</u> (100 %)
J	108 (13 %)
H	77 (37 %)

Spectres de RMN - (60 MHz , δ TMS. 10^{-6})

Protons	$(CD_3)_2SO$	$(CD_3)_2CO$ 20°C	$(CD_3)_2CO$ -60°C
CH-5	11,60 s	11,60 massif	12,05 s
H-2',6'	7,65 m	7,67 m	7,84 m
H-3',4',5'	7,50 m	7,42 m	7,68 m
H-7			
CH-2	—	—	7,19 d $J_{CH-2}^{H-3ax} = 3 \text{ cps}$
H-6,8	6,55 d $J_{ortho} = 8 \text{ cps}$	6,51 d $J_{ortho} = 8 \text{ cps}$	6,67 d $J_{ortho} = 8 \text{ cps}$
H-3ax	massif mal défini (3,30-3,05)	massif mal défini (3,09-2,79)	3,53 q $J_{CH-2}^{H-3ax} = 3 \text{ cps}$ $J_{H-3ax}^{H-3eq} = 17 \text{ cps}$
H-3eq			3,08 d $J_{H-3ax}^{H-3eq} = 17 \text{ cps}$

s : singulet m : multiplet d : doublet
q : quadruplet ax : axial eq : équatorial

III-7-2-2- Trihydroxy-2,5,7 flavanone (III) -

500 mg de tribenzoyloxy-2,4,6 acétophénone (XVIII), dissous dans 6 cm³ de DMSO, sont additionnés d'environ 4 g de soude pulvérisés et mis sous agitation. Le milieu orangé, devenu verdâtre au bout de 5 minutes, est versé sur un mélange de glace et d'eau et abandonné pendant environ 10 minutes, puis il est neutralisé avec l'acide acétique RF (pH $\approx$ 7). Après dilution la fausse solution obtenue est extraite par l'acétate d'éthyle. Cet extrait, lavé à l'eau, est ensuite concentré à sec ; l'huile obtenue est reprise par l'eau additionnée de très peu de méthanol. Le produit est lent à cristalliser. On obtient finalement 110 mg de trihydroxy-2,5,7 flavanone (III). Rendement : 39 %.

Le point de fusion de la trihydroxy-2,5,7 flavanone n'est pas net; vers 170°C elle se transforme en chrysine qui fond ensuite vers 275-280°C (chrysine F = 275°C (73))

Analyse $C_{15}H_{12}O_5$ Calc. % C 66,17 H 4,44
Tr. 66,23 4,52

Spectres UV -

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 290 nm ($\log \epsilon = 4,3$) ; 330 nm (inflexion)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/AlCl_3}$: 308 nm 375 nm

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/NaOH}$: 327 nm 390 nm

Spectre IR -

$\nu_{C=O}^{KBr}$: 1645 cm^{-1}

Spectre de masse -

Fragmentations (voir Fig. 8, p. 54)	m/e	
M^+	272	(34 %)
E	255	(16 %)
D	195	(6 %)
A + 1	153	(30 %)
A	152	(8 %)
C	105	(100 %)
J	124	(8 %)
H	77	(40 %)

Spectres de RMN (60 MHz, δ TMS. 10^{-6})

Protons	$(CD_3)_2CO$ 20°C	$(CD_3)_2CO$ -60°C
OH-5	12,00 s	12,40 s
OH-7	9,48 s	10,40 s
H-2', 6'	7,68 m	7,87 m
H-3', 4', 5'	7,40 m	7,55 m
OH-2	6,40 s	7,13 d
		$J_{OH-2}^{H-3ax} = 2,5$ cps
H-6, 8	6,00 s	6,12 s
forme β -dicétonique $COCH_2CO$ (14%)		4,57 s

(suite page 64)

H-3ax	3,20 d $J_{H-3eq}^{H-3ax} = 17 \text{ cps}$	3,41 q $J_{H-3ax}^{OH-2} = 3 \text{ cps}$ $J_{H-3ax}^{H-3eq} = 17 \text{ cps}$
H-3eq	2,83 d $J_{H-3eq}^{H-3ax} = 17 \text{ cps}$	2,90 d $J_{H-3eq}^{H-3ax} = 17 \text{ cps}$

s : singulet m : multiplet d : doublet
q : quadruplet ax : axial eq : équatorial

III-7-2-3- Dihydroxy-2,5 diméthoxy-4',7 flavanone (IV) -

a) 700 mg de dianisoyloxy-2,6 méthoxy-4 acétophénone (XVII), dissous dans 10 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 1 g de soude pulvérisé sous éther anhydre et mis sous agitation, à température ambiante, pendant 4 heures. Le milieu devenu pâteux, verdâtre, est versé sur un mélange de glace et d'eau puis additionné de HCl 12N jusqu'à pH $\simeq$ 6'. L'huile marron formée est décantée puis reprise par le méthanol bouillant ; l'hydroxy-5 diméthoxy-4',7 flavone cristallise. Après 4 cristallisations successives de la flavone, les eaux-mères sont concentrées. Le résidu sec est repris par le cyclohexane bouillant qui extrait la dihydroxy-2,5 diméthoxy-4',7 flavanone. Celle-ci, recristallisée dans le cyclohexane, conduit à 5,4 mg de produit pur identifié par le spectre UV et le spectre de RMN enregistré dans CDCl₃ à 20°C. Rendement : 1 %.

Les opérations ont été contrôlées grâce à la chromatographie sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle (9:1) (voir Tableau I, page 70).

b) 187 mg de dianisoyloxy-2,6 méthoxy-4 acétophénone (XVII), dissous dans 5 cm³ de DMSO, sont additionnés de 4 g de NaOH pulvérisés sous éther anhydre. Le milieu orangé devenu verdâtre au bout de 5 minutes est versé sur un mélange de glace et d'eau et neutralisé avec l'acide acétique RP ; le précipité formé est essoré, lavé à l'eau puis séché sous vide. Le produit sec est repris par le cyclohexane bouillant qui extrait la dihydroxy-2,5 diméthoxy-4',7 flavanone (IV). Une deuxième cristallisation dans le cyclohexane donne 24 mg de (IV). Rendement : 19 %.

F = 105 - 108°C

Analyse	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	Calc. %	C 64,55	H 5,10
		Tr.	64,44	5,28

Spectres UV -

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 288 nm ; 335 nm (inflexion)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/\text{AlCl}_3}$: 302 nm ; 375 nm

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/\text{NaOH}}$: 285 nm ; 387 nm

Spectre IR -

$\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$: 1640 cm^{-1}

Spectre de masse -

Fragmentations (voir Fig.8 p.54)	m/e
M^+	316 (26 %)
E	299 (10 %)
D	208 (2 %)
A + 1	167 (20 %)
A	166 (3 %)
B (?)	150 (3 %)
C	<u>135</u> (100 %)
J	138 (3 %)
G	107 (8 %)
F	105 (7 %)
H	77 (22 %)

Spectres de RMN - (60 MHz, δ TMS. 10^{-6})

Protons	CDCl_3 20°C	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 20°C	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ - 60°C
OH-5	12,40 s	12,10 s	12,30 s
H-2',6'	7,55 d $J_{\text{ortho}} = 8 \text{ cps}$	7,69 d $J_{\text{ortho}} = 8,5 \text{ cps}$	7,70 d $J_{\text{ortho}} = 8,5 \text{ cps}$
H-3',5'	6,87 d $J_{\text{ortho}} = 8 \text{ cps}$	7,02 d $J_{\text{ortho}} = 8,5 \text{ cps}$	7,05 d $J_{\text{ortho}} = 8,5 \text{ cps}$
OH-2	—	6,39 massif	7,07 d $J_{\text{H-3ax}}^{\text{OH-2}} = 2,5 \text{ cps}$

(suite page 66)

H-6,8	6,05 s	6,10 s	6,14 s
OCH ₃ -4',7	3,68 s	3,88 s	3,89; 3,86 2s
H-3ax	3,00 s	3,24 d J ^{H-3eq} = 17 cps H-3ax	3,32 q J ^{H-3eq} = 17 cps H-3ax
H-3eq		2,97 d J ^{H-3ax} = 17 cps H-3eq	2,87 d J ^{H-3ax} = 17 cps H-3eq

s : singulet d : doublet q : quadruplet
eq : équatorial ax : axial

III-7-3- Synthèse des hydroxy-2 flavanones à partir des flavones correspondantes -

III-7-3-1- Dihydroxy-2,5 flavanone (II) -

Environ 5 mg d'hydroxy-5 flavone (VIII), en solution dans 5 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 2 g de KOH pulvérisés. La température du milieu est portée progressivement de 50°C à 100°C, et des prélèvements sont effectués après 10 minutes de traitement à 50, 60, 70, 80, 90, 100 °C. Chaque prélèvement, additionné d'eau, est neutralisé avec l'acide acétique RP puis extrait par l'acétate d'éthyle. L'extrait, lavé à l'eau, est ensuite chromatographié sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle (9:1) (voir Tableau I, page 70). On observe :

- à 50°C : l'absence de dihydroxy-2,5 flavanone (II), mais la flavone VIII de départ,
- à 60°C des traces de dihydroxy-2,5 flavanone (II),
- que de 70 à 90°C la proportion de II par rapport à VIII augmente,
- et qu'à 100°C la transformation en dihydroxy-2,5 flavanone (II) est pratiquement totale ; seules des traces d'hydroxy-5 flavone subsistent.

III-7-3-2- Trihydroxy-2,5,7 flavanone (III) -

410 mg de chrysine (IX), dissous dans 10 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 5 g de KOH pulvérisés et portés à reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement, le milieu est dilué et neutralisé avec l'acide acétique RP puis extrait par l'acétate d'éthyle. Dans cet extrait, lavé à l'eau puis chromatographié sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle-acétone (8:1:1) (système 1), on note, à côté de traces de phloroglucinol et phloracétophénone, la présence de chrysine et de trihydroxy-2,5,7 flavanone repérée grâce à sa fluorescence blanc-jaunâtre à 350 nm.

Composés	Révélation en UV (350 nm)	Réactions à la benzidine bisdiazotée	R _f système 1	R _f système 2
Phloroglucinol	—	violet	0,12	0,53
Phloracétophénone	—	rouge-violacé	0,24	0,41
Trihydroxy-2, 5, 7 flavanone(III)	fluorescence blanc-jaunâtre	rouge-violacé	0,41	0,35
Dihydroxy-5, 7 flavone (IX)	noir	rouge-violacé (+ Na ₂ CO ₃ 10%)	0,49	0,05

L'acétate d'éthyle évaporé sous vide donne une gomme, qui est reprise par l'éthanol additionné d'un peu d'acétate d'éthyle pour tout dissoudre. Dans la solution, abandonnée à la glacière pendant 24 heures, une partie de la chrysine (IX) cristallise. Dans le filtrat, concentré légèrement, précipite encore la chrysine. Après 3 cristallisations successives la solution alcoolique appauvrie en chrysine est concentrée à sec.

En chromatographie sur couche mince de cellulose dans le solvant méthanol-eau (1:4) (système 2) la chrysine (IX) et la trihydroxy-2, 5, 7 flavanone (III) ont des R_f très différents ; on a alors tenté une séparation de ces deux composés par chromatographie sur colonne de cellulose éluee par ce même solvant.

Le résidu sec est repris par le méthanol que l'on dilue ensuite avec de l'eau dans les proportions méthanol-eau (1:4). Le précipité de chrysine alors formé est filtré et le filtrat (≈ 8 cm³) est déposé sur une colonne de cellulose (1x10 cm). Les premières fractions, éluées par 20 cm³ de méthanol-eau (1:4), contiennent: du phloroglucinol, de la phloracétophénone et de la trihydroxy-2, 5, 7 flavanone, en mélange. Dans les fractions suivantes, avant l'élution de la chrysine, on a pu isoler environ 3 mg de trihydroxy-2, 5, 7 flavanone caractérisée par ses spectres UV, IR, de masse et par sa déshydratation acide en chrysine (IX).

III-7-3-3- Traitement alcalin de l'hydroxy-5 diméthoxy-4', 7 flavone (X) -

a) A la suite du traitement décrit précédemment (III-7-3-2), appliqué à 50 mg d'hydroxy-5 diméthoxy-4', 7 flavone, on a cristallisé la flavone de départ ; aucune trace de dihydroxy-2, 5 diméthoxy-4', 7 flavanone n'a été observée.

b) Environ 5 mg d'hydroxy-5 diméthoxy-4', 7 flavone en solution dans 5 cm³ de diéthylène glycol sont traités par 5 cm³ de NaOH à des concentrations différentes et à des températures différentes. Un contrôle

du milieu réactionnel est réalisé au moyen du système chromatographique décrit en III-7-4 ; en aucun des cas la dihydroxy-2, 5 diméthoxy-4', 7 flavanone (IV) n'a été mise en évidence. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

Concentrations en NaOH	Temps de chauffage	Températures d'expérience	Résultats chromatographiques
12,5 %	30 mn .	120°C	Flavone O-méthyl-4 phloracéto- phénone Phloracétophénone
25 %	15 mn .	100°C	Flavone O-méthyl-4 phloracéto- phénone Phloracétophénone
12,5 %	10 mn	100°C	Flavone
30 %	15 mn	60°C	Flavone
30 %	15 mn	80°C	Flavone

III-7-3-4 - Dihydroxy-2, 5 glucosyloxy-7 flavanone (VI)-

Environ 7 mg d'hydroxy-5 glucosyloxy-7 flavone (XI), dissous dans 5 cm³ de pyridine anhydre, sont additionnés de 2 g de KOH pulvérisés. Le milieu est porté à reflux pendant 10 minutes puis versé sur un mélange de glace et d'eau, neutralisé avec l'acide acétique RF (pH $\approx$ 6) et extrait par l'acétate d'éthyle. Cet extrait, lavé à l'eau, est ensuite concentré à sec puis repris par le méthanol.

Au moyen des systèmes chromatographiques (1), (2) et (3) nous avons mis en évidence, dans le produit de la réaction, la dihydroxy-2, 5 glucosyloxy-7 flavanone par référence au témoin de WILLIAMS ainsi que : la trihydroxy-2, 5, 7 flavanone (III), la chrysine, la glucosyl-7 chrysine, la phloracétophénone et le phloroglucinol .

Systèmes chromatographiques :

- (1) : gel de silice G ; solvant: acétate d'éthyle-méthanol (9,5:0,5)
- (2) : gel de silice G ; solvant: benzène-acétate d'éthyle-acétone (8:1:1)
- (3) : cellulose G ; solvant : acide acétique 2 % .

Composés	R _f (1)	R _f (2)	R _f (3)	Révélation UV 350 nm gel de silice(1)(2)	Réactions à la benzidine bis-diazotée
Dihydroxy-2, 5 glucosyloxy-7 flavanone (VI)	0,25	--	0,62	fluorescence blanche	rouge-orangé
Glucosyl - 7 chrysine	au front du solvant	--	0,11	noir	orangé faible (+Na ₂ CO ₃ 10%)
Trihydroxy-2, 5, 7 flavanone (III)		0,59	0,30	fluorescence blanc-jaunâtre	rouge-violacé
Chrysine		0,73	(0,05)	noir	rouge-violacé (+Na ₂ CO ₃ 10%)
Phloracétophénone		0,34	0,37	-	rouge-violacé
Phloroglucinol		0,18	0,56	-	violet

III-7-4- Déshydratation des hydroxy-2 flavanones I, II, III et IV -

Environ 2 mg de chacune des hydroxy-2 flavanones I, II, III et IV, sont traités en milieu acide dans les conditions décrites dans le tableau ci-dessous :

Composés	CH ₃ COOH RP à 50°C	CH ₃ COOH RP 1 mn à reflux	CH ₃ COOH RP 6 mn à reflux	CH ₃ COOH RP + 1 ³ goutte H ₂ SO ₄ RP à 20°C
Dihydroxy-2, 5 méthoxy- 7 flavanone (I)	-	-	++	++++
Dihydroxy-2, 5 flavanone (II)	-	+	++	++++
Trihydroxy-2, 5, 7 flavanone (III)	-	++	+++	++++
Dihydroxy-2, 5 diméthoxy-4', 7 flavanone (IV)	-	+++	++++	++++

On observe :

- : pas de traces de flavones correspondantes
- +, ++, +++ : flavones apparues (quantités croissantes)
- ++++ : transformation complète en flavones

Le contrôle des milieux réactionnels est effectué par chromatographie sur couche mince de gel de silice dans le solvant benzène-acétate d'éthyle (9:1) : les résultats observés sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Composés	Révélation UV 350 nm	Réactions à la benzidine bis-diazotée	R _f
Hydroxy-5 méthoxy-7 flavone (VII)	noir	orangé(+Na ₂ CO ₃ 10%)	0,74
Dihydroxy-2,5 méthoxy- 7 flavanone (I)	fluorescence blanc-jaunâtre	rouge-orangé	0,64
Hydroxy-5 flavone (VIII)	noir	orangé(+Na ₂ CO ₃ 10%)	0,81
Dihydroxy - 2,5 flavanone (II)	fluorescence blanc-jaunâtre	rouge-orangé	0,73
Dihydroxy - 5,7 flavone (IX)	noir	rouge-violacé (+Na ₂ CO ₃ 10%)	0,31
Trihydroxy-2,5,7 flavanone (III)	fluorescence blanc-jaunâtre	rouge-violacé	0,26
Hydroxy-5 diméthoxy- 4',7 flavone (X)	brun	orangé(+Na ₂ CO ₃ 10%)	0,63
Dihydroxy-2,5 diméthoxy- 4',7 flavanone (IV)	fluorescence blanche	rouge-orangé	0,53

Tableau I

CONCLUSIONS GENERALES

Les présentes recherches ont été consacrées à la mise en évidence, à la synthèse et à l'étude des propriétés d'un nouveau type de flavonoïdes naturels.

Tout d'abord, nous avons mis en évidence une nouvelle structure, hydroxy-2 flavanone, pour le composé naturel P₄ (dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone) isolé des bourgeons de Populus nigra par WOLLENWEBER . Cette forme cyclique n'avait pas été démontrée jusqu'alors bien que WILLIAMS ait isolé auparavant un composé dont nous avons prouvé la structure dihydroxy-2, 5 glucosyloxy-7 flavanone, isomère cyclique de la structure dihydroxy-2, 6 glucosyloxy-4 dibenzoylméthane proposée.

Nous avons ensuite effectué la synthèse totale de la dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone, en vue d'une part, d'apporter l'ultime preuve de structure de ce composé naturel, et d'autre part, de l'étendre ultérieurement à d'autres analogues.

Au cours de cette synthèse nous avons été amenée à mettre au point une nouvelle méthode de préparation de la O-méthyl-4 phloracétophénone, reconnue d'accès difficile.

Le monobenzoate de cette acétophénone, par la transposition de BAKER-VENKATARAMAN connue pour donner naissance à des composés de type dibenzoylméthane, nous a conduit effectivement à la dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone.

Le milieu précédemment utilisé pour effectuer la transformation de BAKER-VENKATARAMAN s'est avéré par la suite peu satisfaisant pour transposer d'autres dihydroxy-2, 6 acétophénones aroylées. Mais l'usage de la soude pulvérisée dans le diméthylsulfoxyde nous a finalement permis d'obtenir les hydroxy-2 flavanones souhaitées avec de bons rendements.

Ainsi, les dibenzoylméthanes dérivés d'acétophénones 2, 6 dihydroxylées, par conséquent substitués par deux groupements hydroxyles libres en ortho du même carbonyle, présentent, en milieu neutre, une structure cyclique hémicétalique d'hydroxy-2 flavanone. Ceci les différencie absolument des dibenzoylméthanes comportant un seul groupement hydroxyle libre en ortho du carbonyle qui existent uniquement sous les formes énolique et (ou) dicétonique.

A noter que les dibenzoylméthanes synthétiques décrits jusqu'alors sont tous de ce dernier type, la synthèse de composés 2, 6 dihydroxylés présentant des difficultés qui avaient en général amené les auteurs à préférer d'autres méthodes pour la synthèse des flavones.

Nous pensons, par notre travail, d'une part avoir ouvert une voie nouvelle à l'accès de flavones naturelles, non encore synthétisées ou dont le rendement de synthèse n'est pas satisfaisant, et d'autre part avoir défini un

mode de synthèse ainsi que des caractéristiques propres aux hydroxy-2 flavanones, qui faciliteront à l'avenir leur mise en évidence dans le règne végétal.

Il est intéressant de remarquer, que la dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone (P_4) et la dihydroxy-2, 5 glucosyloxy-7 flavanone ont été isolées à partir de tissus végétaux à un stade précoce de leur développement. De plus, WILLIAMS a observé que la teneur en hydroxy-2 flavanone diminue au profit de la teneur en flavone correspondante, ce qui pourrait permettre d'envisager une transformation hydroxy-2 flavanone $\longrightarrow$ flavone "in vivo".

Les expériences réalisées jusqu'à présent sur la biogenèse des flavones ont montré l'existence des transformations chalcone $\longrightarrow$ flavone et flavanone $\longrightarrow$ flavone, "in vivo" ; mais les taux d'incorporation restent extrêmement faibles et il n'est pas interdit de penser à une transformation intermédiaire des précurseurs en dibenzoylméthane ou hydroxy-2 flavanone.

Le marquage isotopique d'hydroxy-2 flavanones synthétiques pourrait permettre de préciser leur rôle éventuel dans la biosynthèse des flavones.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- (1) E. WOLLENWEBER et K. EGGER, *Phytochem.*, 1971, 10, 225
- (2) A. H. WILLIAMS, *Chem. and Ind.*, 1967, 1526
- (3) W. BAKER, J. B. HARBORNE et W. D. OLLIS, *J. chem. Soc.*, 1952, 1294
- (4) W. BAKER, *J. chem. Soc.*, 1933, 1381
H. S. MAHAL et K. VENKATARAMAN, *Current Sci.*, 1933, 2, 214;
J. chem. Soc., 1934, 1767
- (5) B. G. DOYLE, F. GOGAN, J. E. GOWAN, J. KEANE et T. S. WHEELER,
Sci. Proc. roy. Dublin Soc., 1948, 24, 291
- (6) H. WAGNER, O. SELIGMANN, L. HÖRHAMMER, M. NOGRADI,
L. FARKAS, J. STRELISKY et B. VERMES, *Acta chim. Acad. Sci. Hung.*,
1968, 57 (2), 169-179
- (7) J. PICCARD, *Chem. Ber.*, 1873, 6, 884, 890, 1160
- (8) K. H. BAUER et H. DIETRICH, *Chem. Ber.*, 1933, 66, 1053
- (9) K. EGGER et M. TISSUT, *C. R. Acad. Sci.*, 1968, 267, Série D, 1329
- (10) K. EGGER, M. TISSUT et E. WOLLENWEBER, *Phytochem.*, 1969, 8, 2425
- (11) E. WOLLENWEBER, *Inaugural Dissertation, Universität Heidelberg*, 1970
- (12) A. GORIS et H. CANAL, *C. R. Acad. Sci.*, 1935, 201, 1435
- (13) J. SHINODA, *J. pharm. Soc. Japan*, 1928, 48, 214
- (14) J. C. FEW, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, 70, 3031
- (15) B. H. KOEPPEN, *J. Chromatog.*, 1965, 18, 604
- (16) E. EIGEN, M. BLITZ et E. GUNSBERG, *Arch. Biochem. Biophys.*,
1957, 68, 501-2
- (17) H. G. KRISHNAMURTY et T. R. SESHADRI, *Current Sci.*, 1965, 34 (24),
681-5
- (18) A. MAURICE et C. MENTZER, *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1954, 36, 369
- (19) J. CHOPIN, D. MOLHO, H. FACHECO et C. MENTZER, *Bull. Soc. chim.*,
1957, 192
- (20) T. A. GEISSMAN, *The Chemistry of Flavonoid Compounds*, Pergamon
Press, 1962, 84 (a), 108 (b), 289 (c), 83 (d)
- (21) T. SWAIN, *Chem. and Ind.*, 1954, 1480-1
- (22) L. JURD, *Phytochem.*, 1969, 8, 445-62
- (23) L. JURD et R. M. HOROWITZ, *J. org. Chem.*, 1957, 22, 1618-22
- (24) H. L. HERGERT et O. GOLDSHMID, *J. org. Chem.*, 1958, 23, 700-4

- (25) R. M. HOROWITZ et D. JURD, J. org. Chem., 1961, 26, 2446-9
- (26) H. AUDIER, Bull. Soc. chim., 1966, 9, 2892-9
- (27) J. CHOPIN, C. R. Acad. Sci., 1956, 243, 588-90
- (28) T. J. MABRY, K. R. MARKHAM et M. B. THOMAS, The Systematic Identification of Flavonoids, Springer Verlag, Berlin, 1970, 255 (a)
- (29) J. ROUET, Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Université de Lyon, 1969, n°612
- (30) R. M. SILVERSTEIN et G. C. BASSLER, Spectrometric Identification of Organic Compounds, John Wiley and Sons, Inc., 1964
- (31) M. CHADENSON, M. HAUTEVILLE, J. CHOPIN, E. WOLLENWEBER, M. TISSUT et K. EGGER, C. R. Acad. Sci., 1971, 273, 2658-60
- (32) J. W. CLARK-LEWIS, L. M. JACKMAN et T. M. SPOTSWOOD, Aust. J. Chem., 1964, 17, 632
- (33) E. M. PHILBIN et T. S. WHEELER, Proc. chem. Soc., 1958, 167
- (34) J. MASSICOT et J. P. MARTHE, Bull. Soc. chim., 1962, 1962-70
- (35) K. L. WILLIAMSON et W. S. JOHNSON, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4623
- (36) G. PFUND et S. FARIO, Tetrahedron, 1966, 22, 2237
- (37) J. W. EMSLEY, J. FEENEY et L. H. SUTCKLIFFE, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Pergamon Press, 1966, 2, 696
- (38) J. C. MARTIN, Bull. Soc. chim., 1970, 1, 277
- (39) J. C. JOCHIMS, G. TAIGEL, A. SEELIGER, F. LUTZ et H. E. DRIESEN, Tetrahedron Letters, 1967, 4363 ; J. C. JOCHIMS, W. OTTING, A. SEELIGER et G. TAIGEL, Chem. Ber., 1969, 102, 255
- (40) M. CHADENSON, M. HAUTEVILLE et J. CHOPIN, J. chem. Soc., chem. Com., 1972, 107-8
- (41) J. MATHIEU et A. ALLAIS, Principes de Synthèse Organique, Masson et Cie, 1957, 459
- (42) H. MÜLLER, J. chem. Soc., 1915, 107, 877
- (43) W. E. FITZMAURICE, W. I. O'SULLIVAN, E. M. PHILBIN, T. S. WHEELER et T. A. GEISSMAN, Chem. and Ind., 1955, 652
- (44) A. SONN et W. BÜLOW, Chem. Ber., 1925, 58 B, 1691-8
- (45) W. RIEDL, J. NICKL, K. H. RISSE et R. MITT-ELDORF, Chem. Ber., 1956, 89, 1849
- (46) F. H. CURD et A. ROBERTSON, J. chem. Soc., 1933, 437
- (47) S. V. KOSTANECKI et J. TAMBOR, Chem. Ber., 1899, 32, 2260
- (48) K. C. GULATI et K. VENKATARAMAN, J. chem. Soc., 1936, 267

- (49) R. KUHN, I. LÖW et H. TRISHMANN, Chem. Ber., 1944, 77 B, 202-10
- (50) J. SHINODA et S. SATO, J. pharm. Soc. Japan, 1928, 48, 220-2
- (51) D. PILLON, Bull. Soc. chim., 1955, 19-44
- (52) F. M. DEAN et A. ROBERTSON, J. chem. Soc., 1953, 1241-9
- (53) F. M. DEAN, C. A. EVANS, T. FRANCIS et A. ROBERTSON, J. chem. Soc., 1957, 1577-82
- (54) W. B. WHALLEY, J. chem. Soc., 1951, 3229-35
- (55) J. H. LOOKER et W. W. HANNEMAN, J. org. Chem., 1962, 27, 3261
- (56) S. S. PANDIT et S. SETHNA, J. indian chem. Soc., 1950, 27, 1-4
- (57) G. SRIMANNARAYANA et N. V. S. RAO, Indian J. Chem., 1968, 12, 6
- (58) J. ALLAN et R. ROBINSON, J. chem. Soc., 1924, 125, 2192
- (59) J. H. LOOKER, J. R. EDMAN et J. I. DAPPEN, J. heterocyclic Chem., 1964, 1, 141-4
- (60) J. E. GOWAN et T. S. WHEELER, J. chem. Soc., 1950, 1925-28
- (61) B. TCHOUBAR, Bull. Soc. chim., 1964, 2269-79
- (62) L. J. BELLAMY, The Infra red Spectra of Complex Molecules, Methuen London, 1958
- (63) J. LECOMTE, Bull. Soc. chim., 1955, 717
- (64) B. L. SHAW et T. H. SIMPSON, J. chem. Soc., 1955, 655
- (65) G. E. INGLET, J. org. Chem., 1958, 23, 93
- (66) H. L. HERGERT et E. F. KURTH, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1622-25
- (67) P. LEBRETON et J. CHOPIN, Spectrochimica Acta, 1963, 19, 2099-112
- (68) C. J. BARNES et J. L. OCCOLOWITZ, Aust. J. Chem., 1964, 17, 975
- (69) A. PELTER, F. STANTON et M. BARBER, J. heterocyclic Chem., 1965, 2, 262-71
- (70) T. J. BATTERHAM et R. J. HIGHET, Aust. J. Chem., 1964, 17, 428-29
- (71) F. W. CANTER, F. H. CURD et A. ROBERTSON, J. chem. Soc., 1931, 1245-55
- (72) W. BAKER, J. chem. Soc., 1934, 1953
- (73) T. EMILEWICZ, S. V. KOSTANECKI et J. TAMBOR, Chem. Ber., 1899, 32, 2448-50

DONNEES TECHNIQUES

SPECTRES INFRAROUGES -

Les spectres IR des produits, en suspension dans une pastille de KBr, ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer, Infracord 137.

SPECTRES ULTRAVIOLETS -

Les spectres UV ont été réalisés en solution dans l'éthanol à 95 % avec un appareil Beckman D. B. .

SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE -

Les déplacements chimiques sont donnés en valeurs de δ (ppm = partie par million) par référence au tétraméthylsilane(TMS), et les constantes de couplage exprimées en cycle par seconde (cps) .

L'appareil utilisé, sauf indication contraire, est un Varian, type A-60 A.

SPECTRES DE MASSE -

L'appareil utilisé est un Varian **Mat**, type CH 5.

CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE -

Les supports utilisés sont :

- le gel de silice G, MERCK ,
- la cellulose MN 300 G, Macherey, Nagel et Co.

Les chromatogrammes sont révélés en lumière UV : 350 et 254 nm (lampe UV Camag)

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION

CHAPITRE I

DETERMINATION DE STRUCTURE DU COMPOSE P_4

I-1- INTRODUCTION	6
I-2- DETERMINATION DE STRUCTURE DU COMPOSE P_4	7
I-2-1- Caractérisation par méthodes chimiques	7
I-2-2- Etude des spectres ultraviolets	8
I-2-3- Données apportées par le spectre de masse et approche de la structure par une analyse de l'ensemble des résultats précédents	10
I-2-4- Spectre de résonance magnétique nucléaire du dérivé triméthylsilylé	11
I-2-5- Traitement acide	13
I-2-6- Spectre de résonance magnétique nucléaire dans le deutérochloroforme à température ordinaire	13
I-2-7- Spectres de résonance magnétique nucléaire dans l'acétone deutériée à basses températures	14
I-2-8- Ouverture de l'hétérocycle du composé P_4 en milieu alcalin	16
I-3- CONCLUSION	18
I-4- PARTIE EXPERIMENTALE	19

CHAPITRE II

SYNTHESE DE LA DIHYDROXY-2,5 METHOXY-7 FLAVANONE

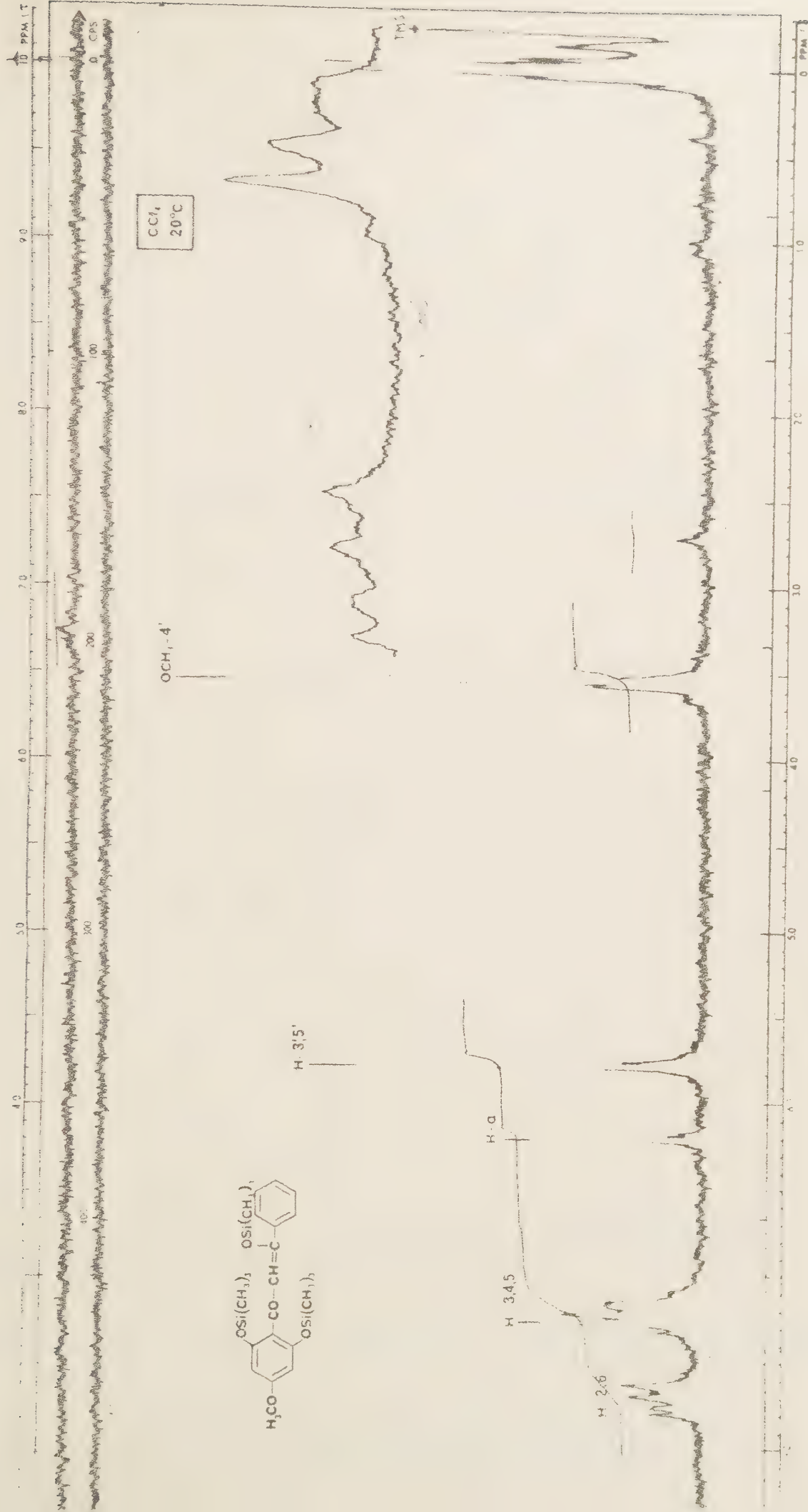
II-1- INTRODUCTION	24
II-2- HYDRATATION DE L'HETEROCYCLE DE L'HYDROXY-5 METHOXY-7 FLAVONE ou TECTOCHRYSE	24
II-3- SYNTHESE TOTALE DE LA DIHYDROXY-2,5 METHOXY- 7 FLAVANONE	26
II-3-1- Synthèse de la O-méthyl-4 phloracétophénone(X)	28
II-3-1-1- Par méthylation de la phloracétophénone	28
II-3-1-2- Par déméthylation des di ou triméthyl- éthers de la phloracétophénone	28
II-3-1-3- Par C-acétylation du O-méthyl-1 phloroglucinol (VII)	29
II-3-2- Synthèse de la dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (XII)	32
II-4- CONCLUSION	34
II-5- PARTIE EXPERIMENTALE	35

CHAPITRE III

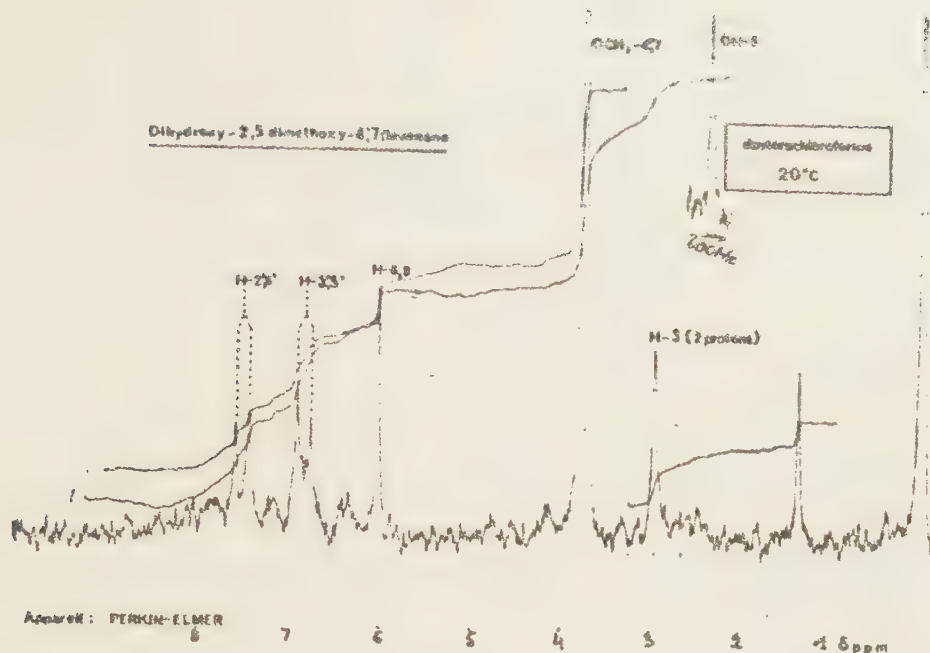
SYNTHESES D'AUTRES HYDROXY-2 FLAVANONES

III-1- INTRODUCTION	39
III-2- SYNTHESE TOTALE D'AUTRES HYDROXY-2 FLAVANONES	40
III-2-1- Transposition en présence de potasse pulvérisée dans la pyridine anhydre	40
III-2-2- Transpositions en présence de soude pulvérisée dans la pyridine anhydre à température ambiante	42
III-2-3- Transpositions en présence de soude pulvérisée dans le diméthylsulfoxyde à température ambiante	43
III-3- HYDRATATION DE L'HETEROCYCLE DES FLAVONES VIII, IX, X, XI et XII	45
III-3-1- Essais d'hydratation de l'hydroxy-5 flavone(VIII)	45
III-3-2- Essais d'hydratation de l'hydroxy-5 diméthoxy- 4', 7 flavone (X) et de la trihydroxy-4', 5, 7 flavone (XII)	45
III-3-3- Essais d'hydratation de la chrysine (IX)	45
III-3-4- Essai d'hydratation de la glucosyl-7 chrysine(XI)	46
III-4- ETUDE COMPARATIVE DES CARACTERISTIQUES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DES HYDROXY-2 FLAVANONES	47
III-4-1- Comportement chromatographique	47
III-4-2- Etude des spectres ultraviolets	48
III-4-3- Etude des spectres infrarouges	49
III-4-4- Etude des spectres de masse	53
III-4-5- Etude des spectres de résonance magnétique nucléaire	55
III-4-5-1- Protons aromatiques de noyau B (aryle latéral)	55
III-4-5-2- Protons aromatiques de noyau A	56
III-4-5-3- Protons de l'hétérocycle	56
III-5- DESHYDRATATION DES HYDROXY-2 FLAVANONES I, II, III et IV	57
III-6- CONCLUSION	57
III-7- PARTIE EXPERIMENTALE	59
CONCLUSIONS GENERALES	71
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	73
DONNEES TECHNIQUES	76

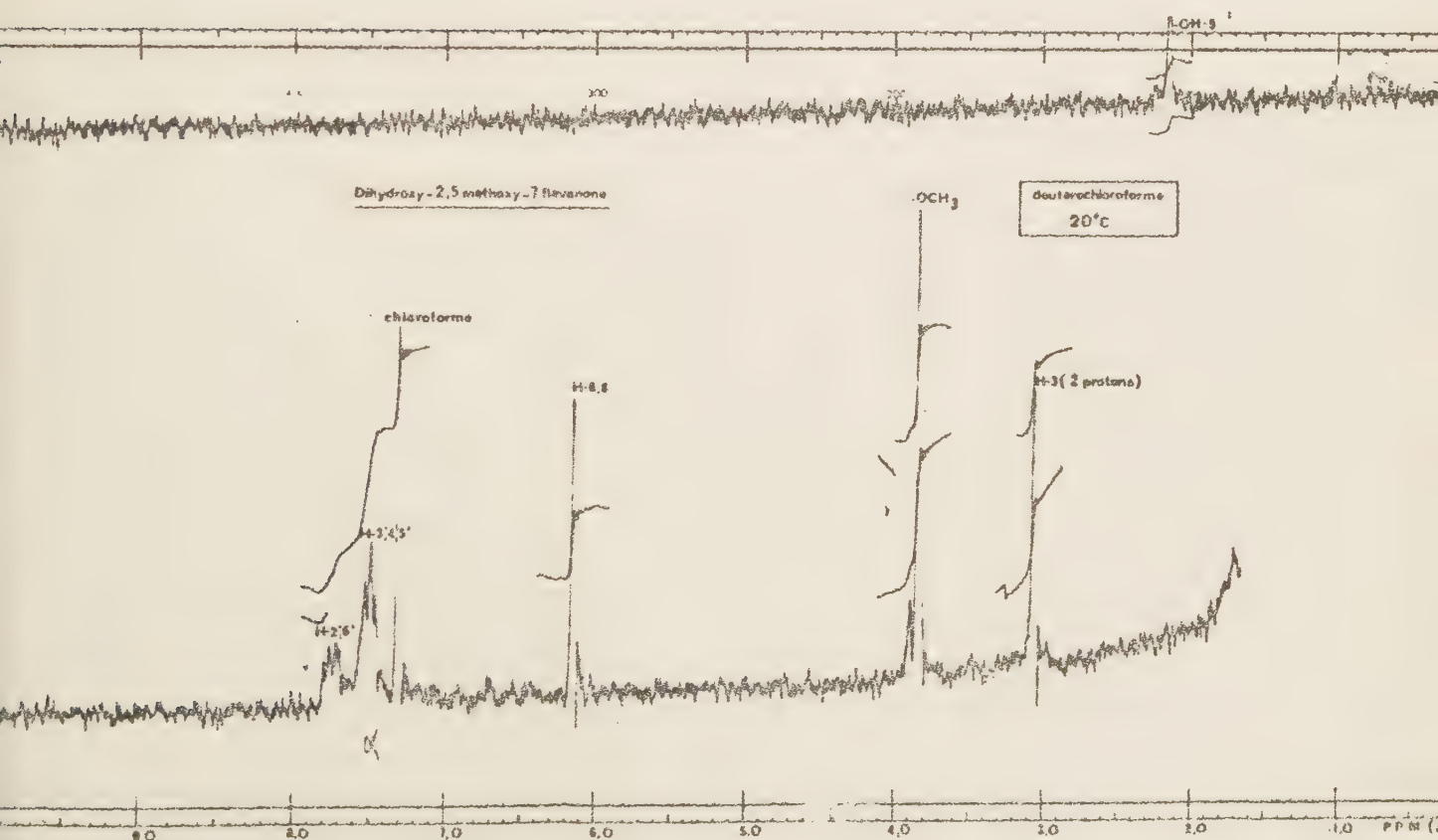
SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE



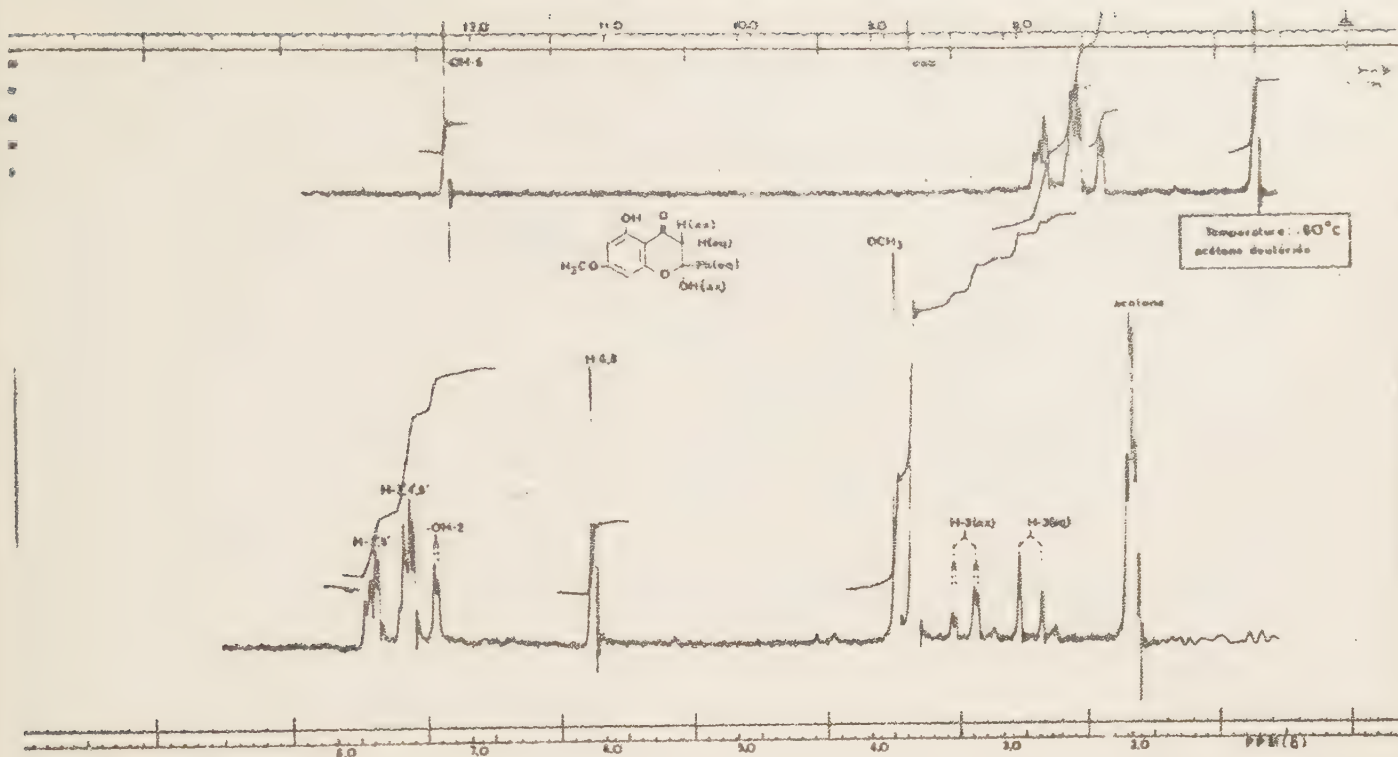
Dérivé triméthylsilylé de la dihydroxy-2, 5 méthoxy-7 flavanone (P₄)
 Dans le tétrachlorure de carbone à 20°C



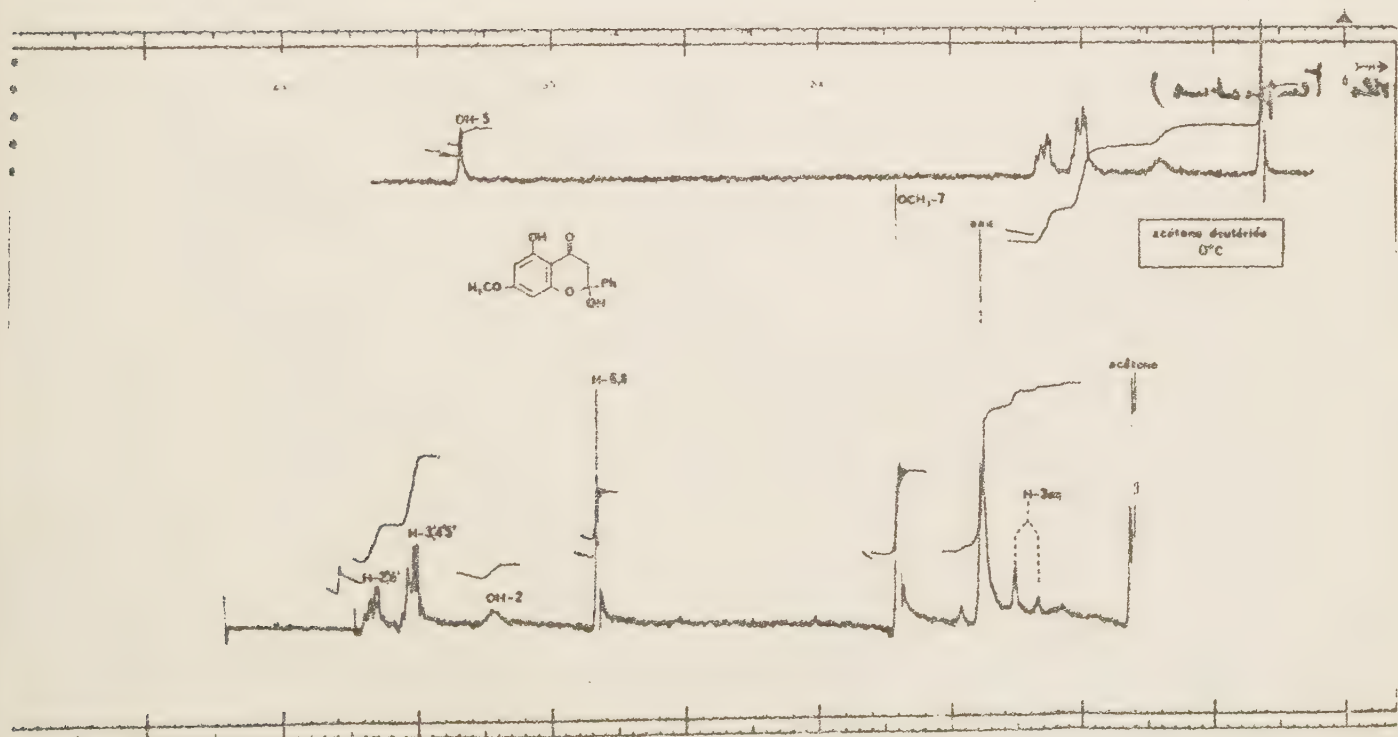
Dihydroxy-2,5 diméthoxy-4',7 flavanone
Dans le deutérochloroforme à 20°C



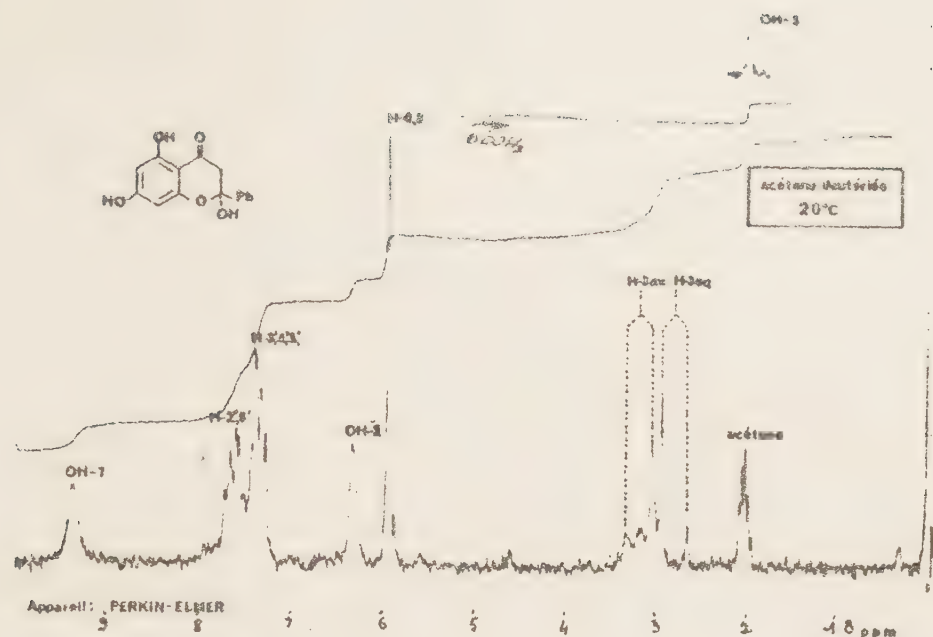
Dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (P₄)
Dans le deutérochloroforme à 20°C



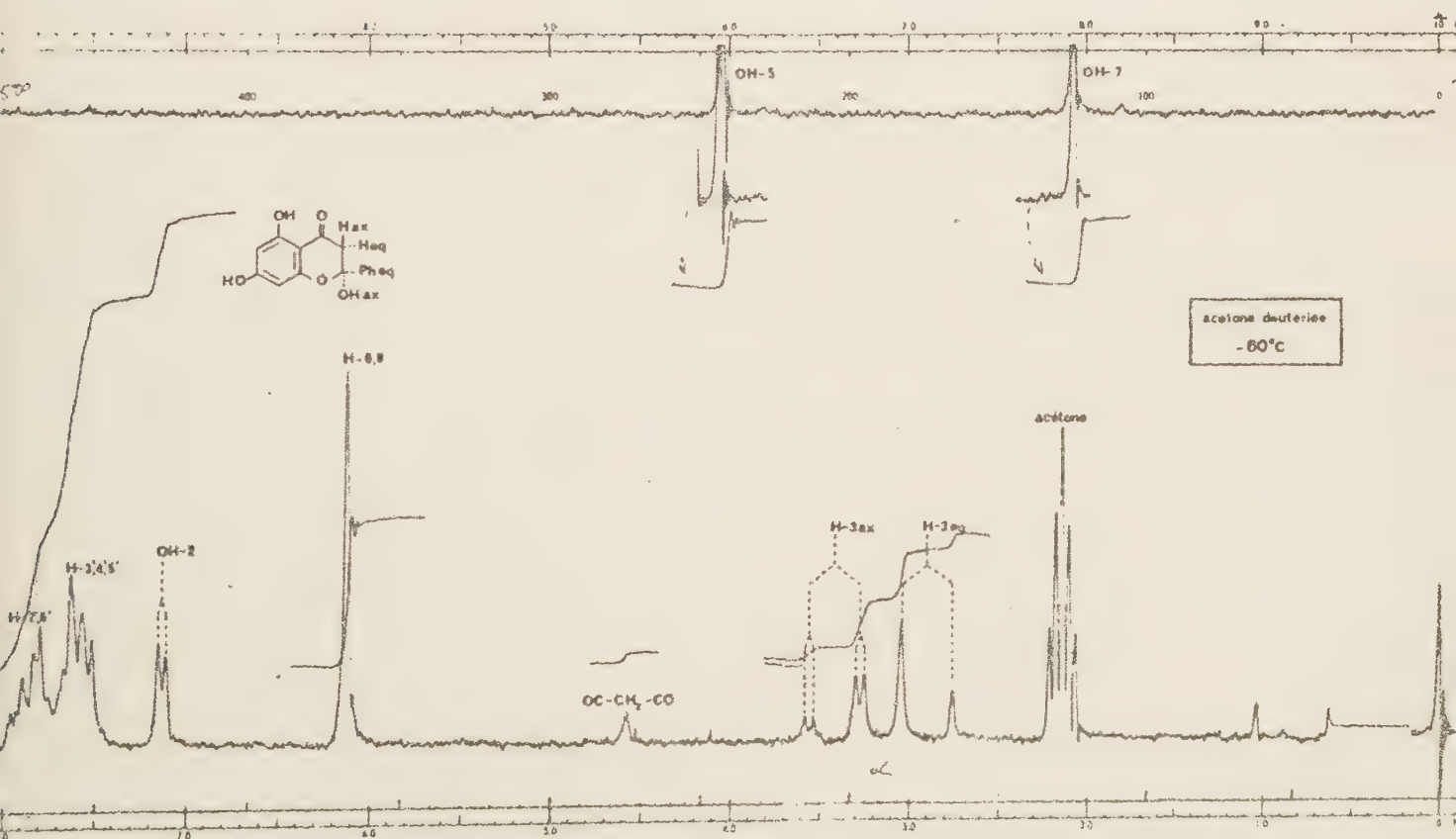
Hydroxy-5 méthoxy-7 flavanone (P₄)
Dans l'acétone deutériée à -60°C



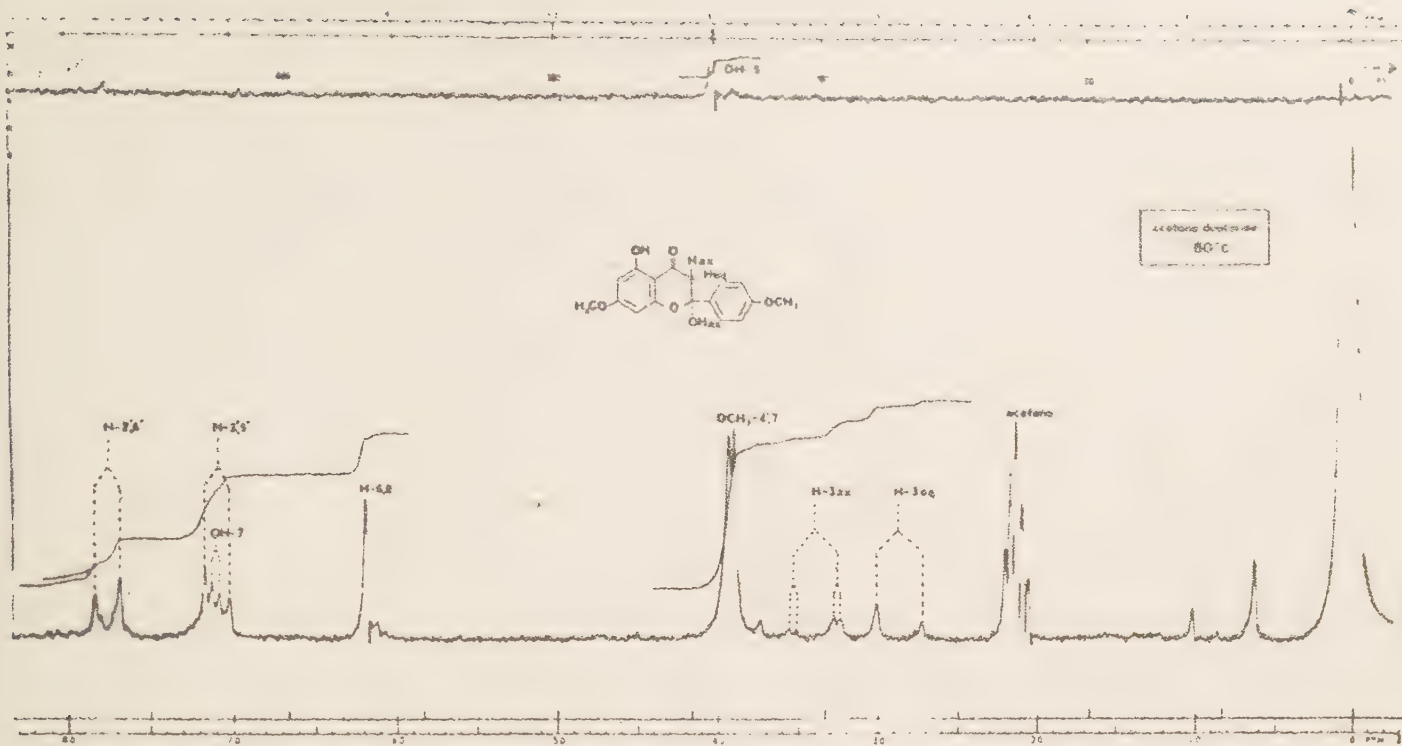
Hydroxy-5 méthoxy-7 flavanone (P₄)
Dans l'acétone deutériée à 0°C



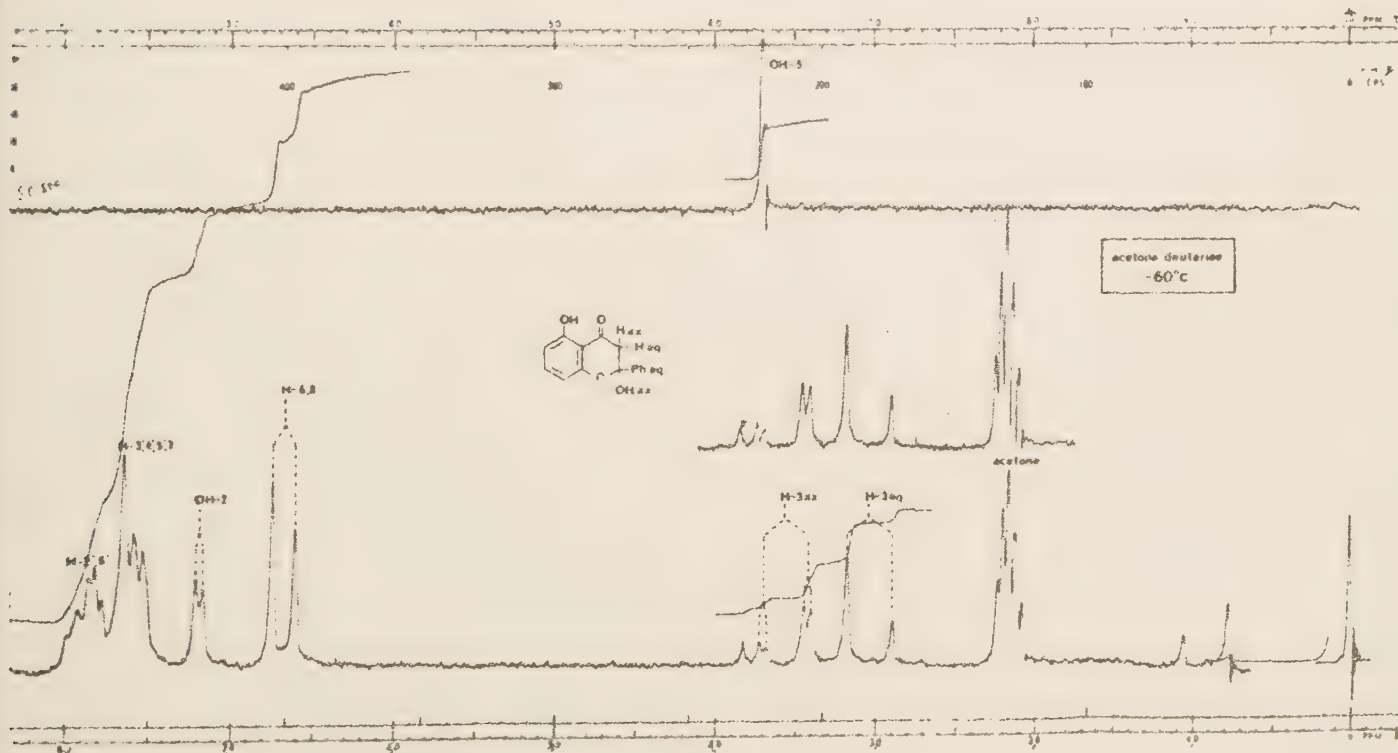
Trihydroxy-2, 5, 7 flavanone
Dans l'acétone deutérée à 20°C



Trihydroxy-2, 5, 7 flavanone
Dans l'acétone deutérée à -60°C

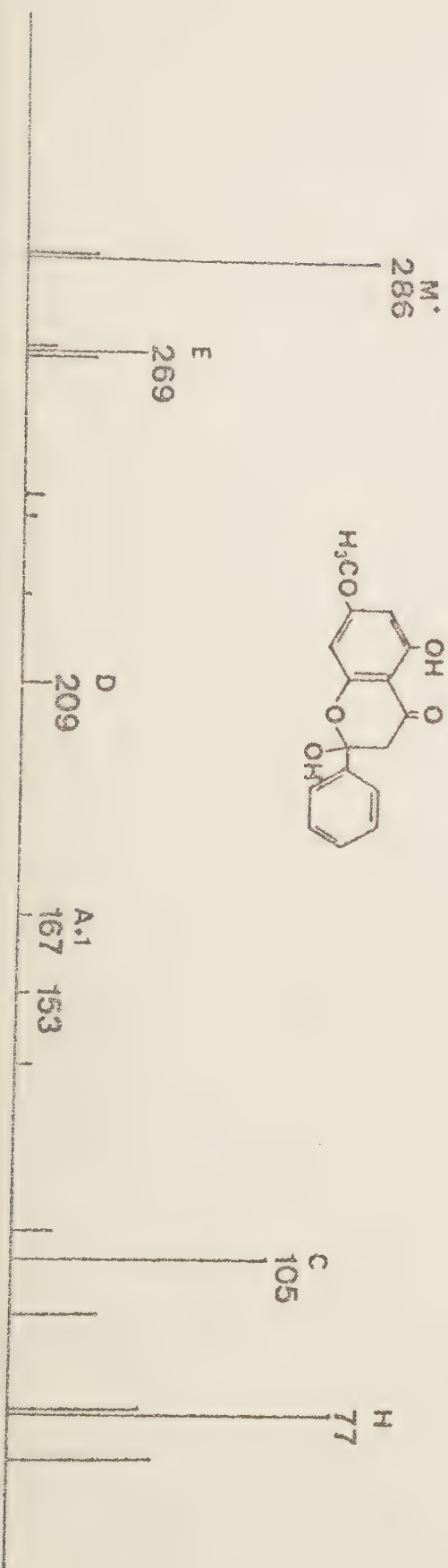
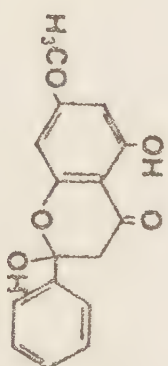
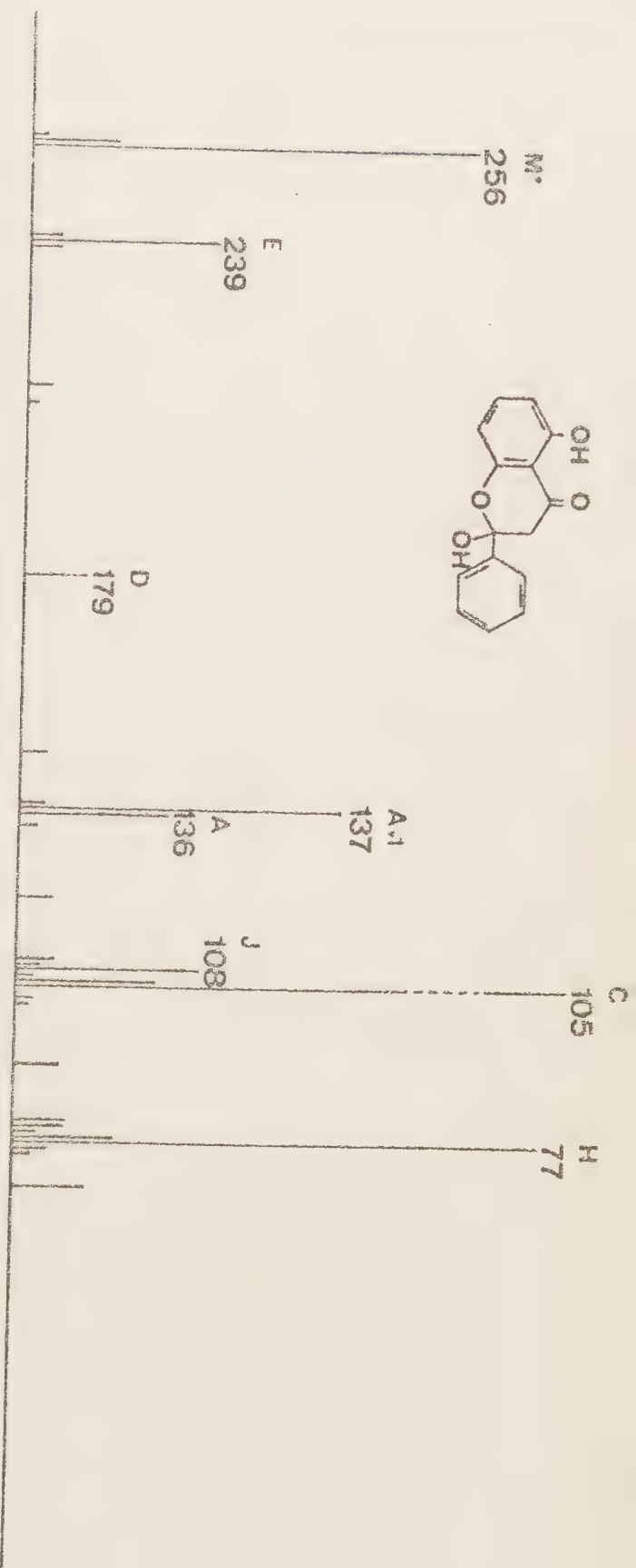
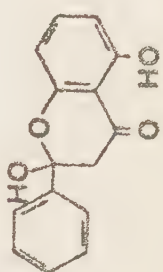


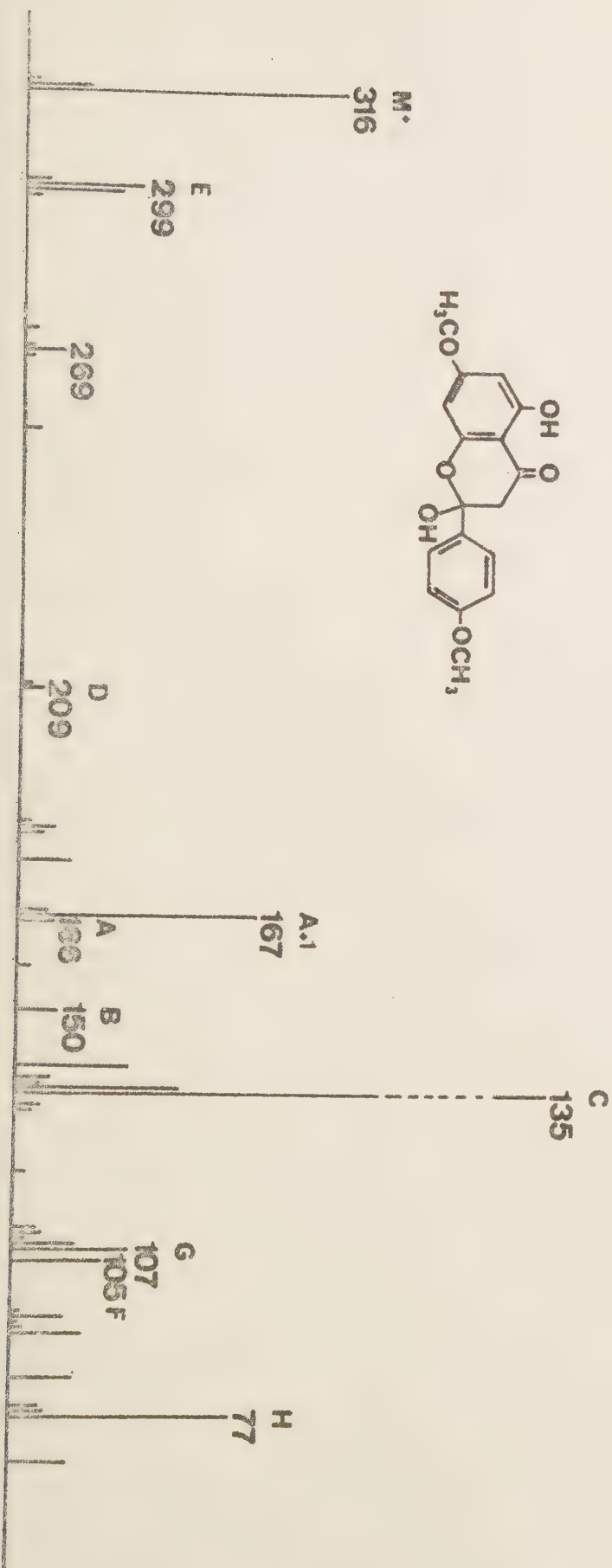
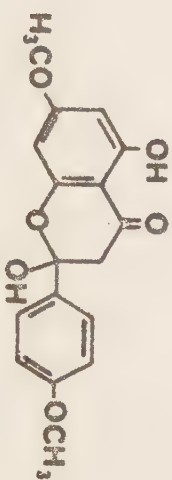
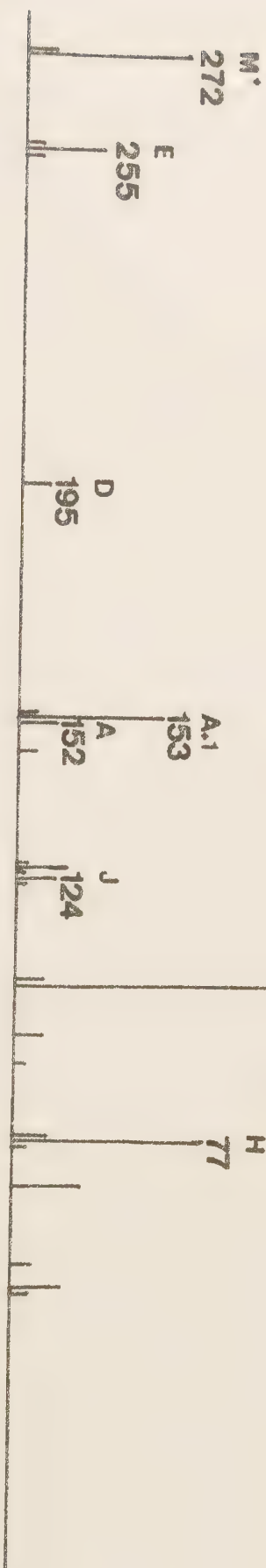
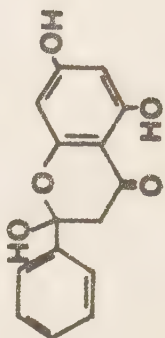
Dihydroxy-2,5 diméthoxy-4',7 flavanone
 Dans l'acétone deutérée à -60°C



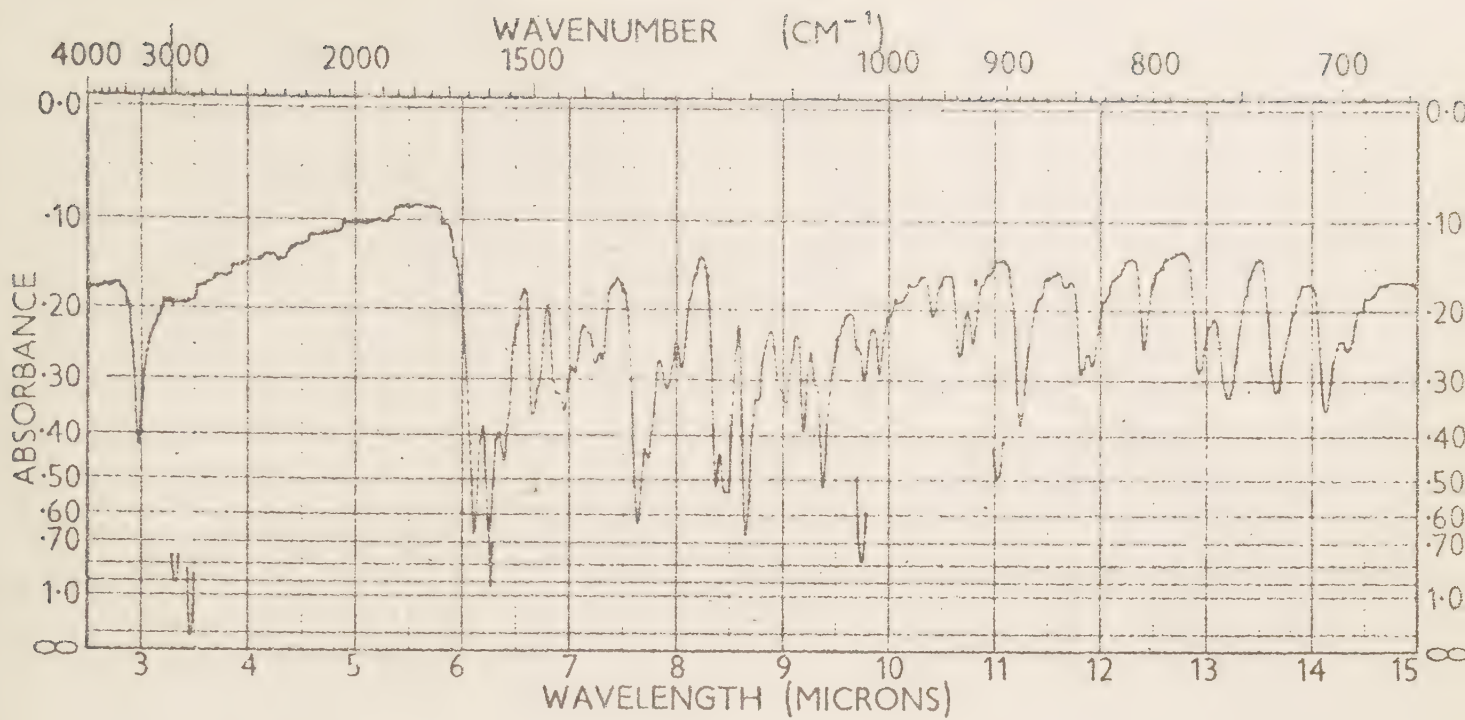
Dihydroxy-2,5 flavanone
 Dans l'acétone deutérée à -60°C

SPECTRES DE MASSE

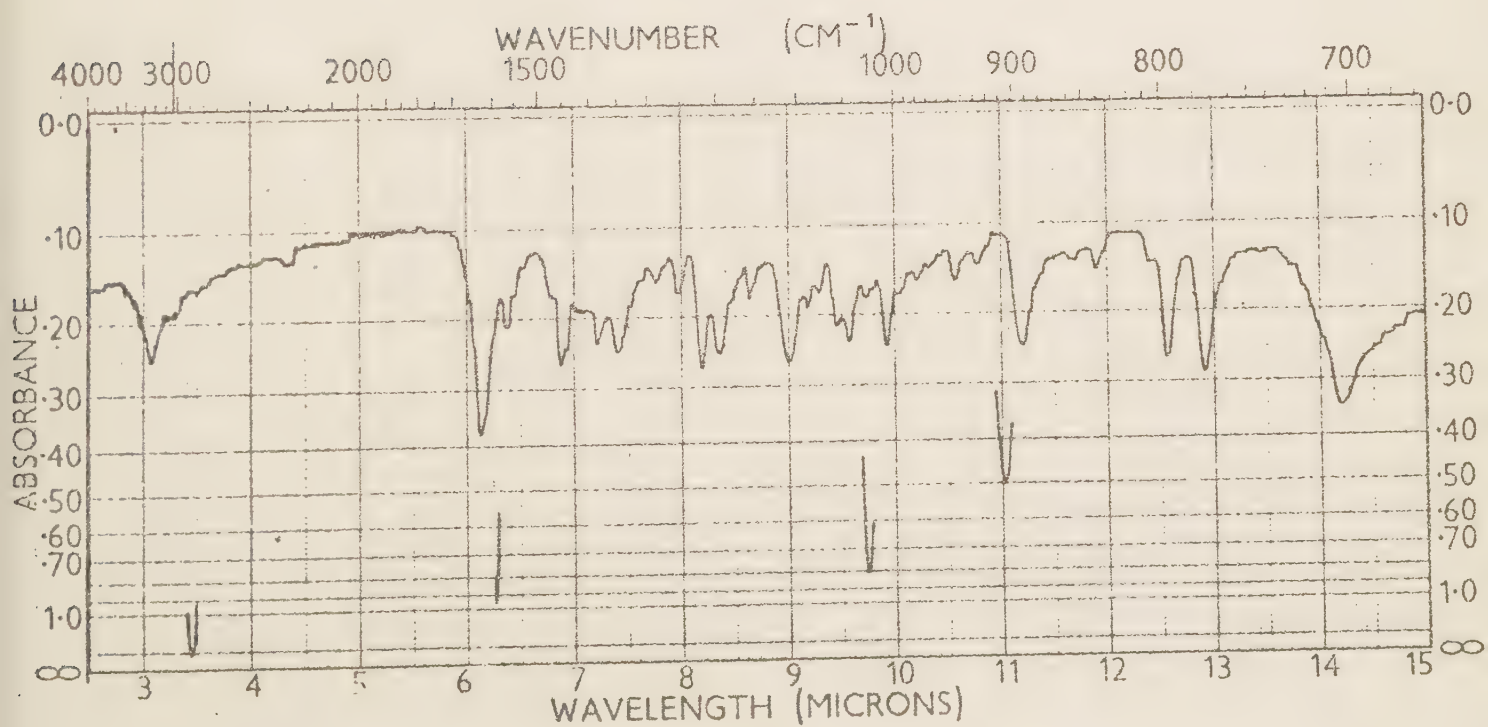




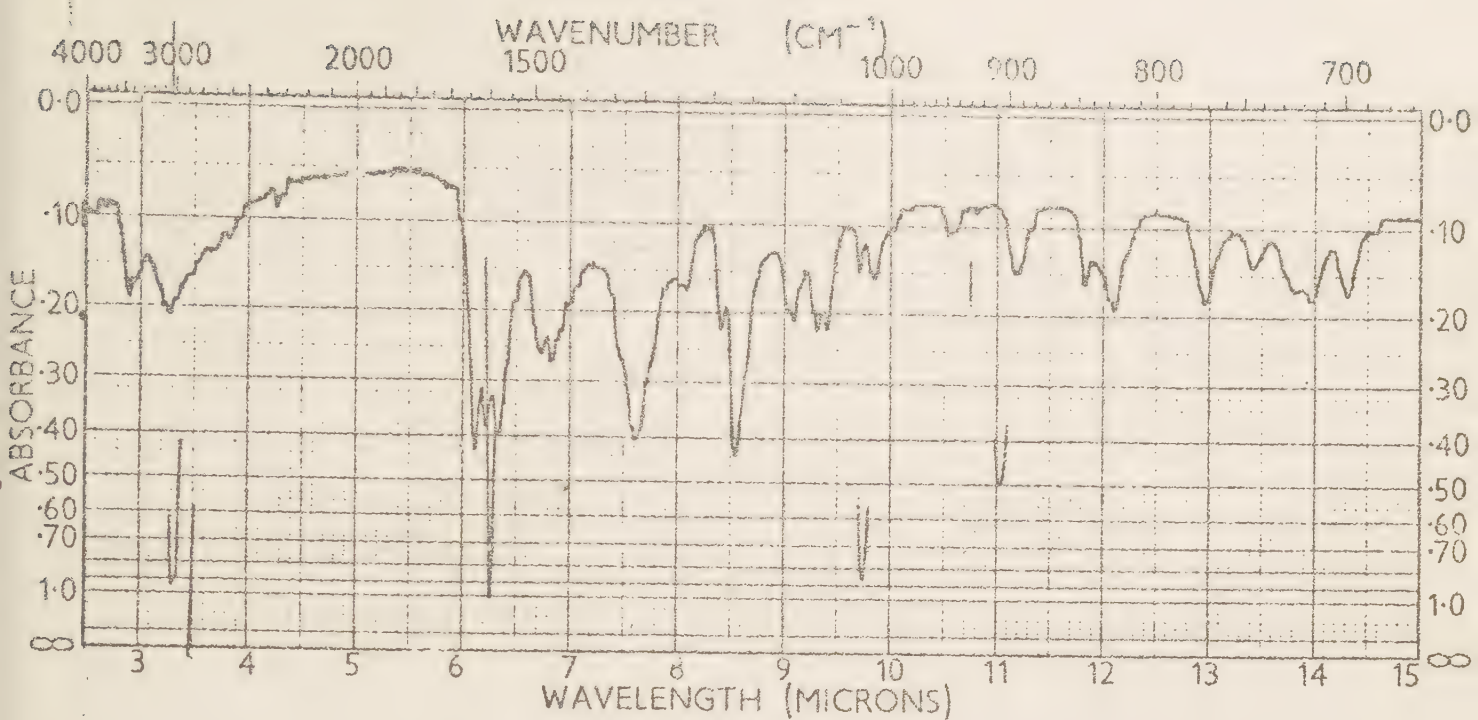
SPECTRES INFRAROUGES



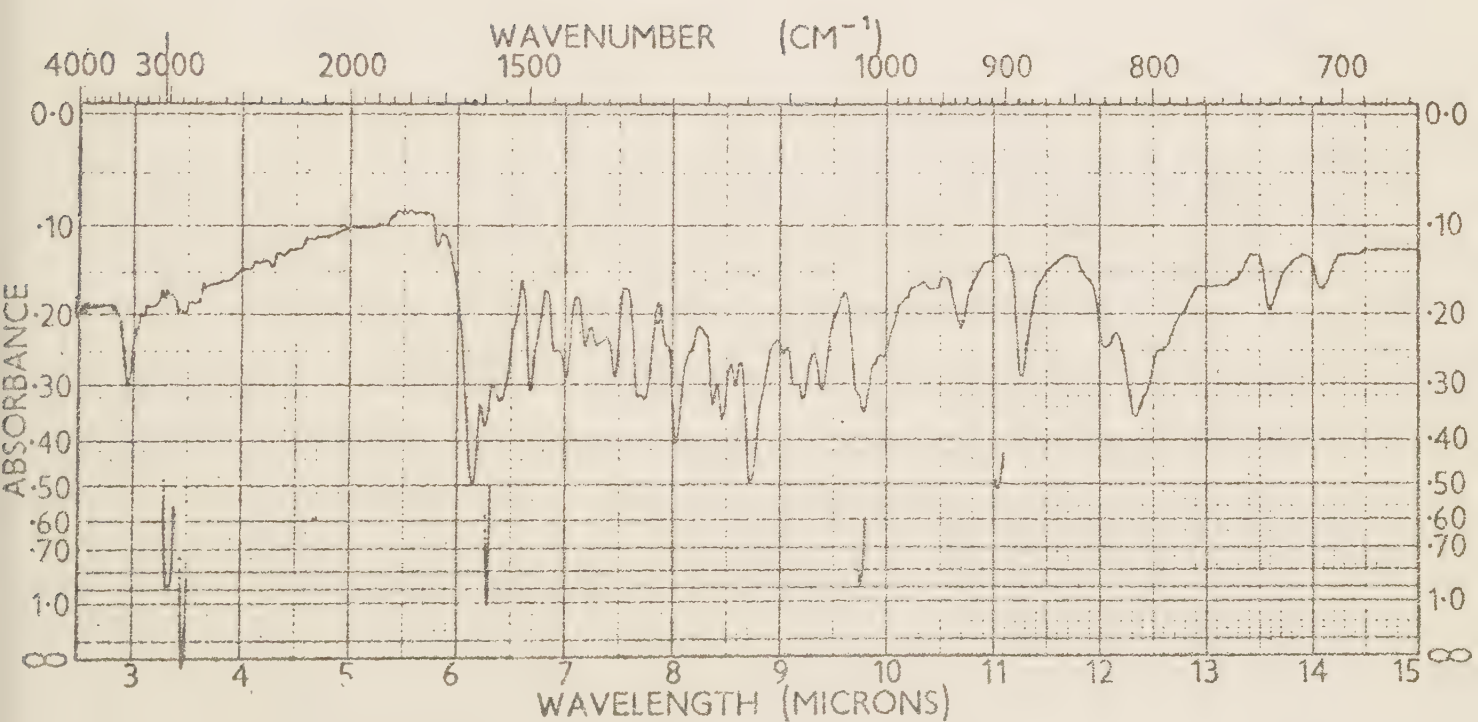
Dihydroxy-2,5 méthoxy-7 flavanone (P4)



Dihydroxy-2,5 flavanone



Trihydroxy-2, 5, 7 flavanone



Dihydroxy-2, 5 dimethoxy-4', 7 flavanone

Vu.

Les membres du jury :

[Signature]
H. Chénier
Jelieton
S. [illegible]

Vu et approuvé.

Le Directeur de l'U.E.R.
de

[illegible]
Le Directeur de l'U.E.R. CHIMIE-BIOCHIMIE.

[Signature]

Vu et accordé le permis d'imprimer.

Lyon, le 3 novembre 1972

Le Président de l'Université
Claude Bernard,

[Signature]
J. BOIDIN

